

Diagnostiske indikatorer ved dynamisk kontrastforsterket CT av pasienter med malignt lymfom

Thea Sollien



Masteroppgave

Biofysikk og medisinsk fysikk

Fysisk institutt

UNIVERSITETET I OSLO

August 2010

Forord

Denne masteroppgaven er utført ved gruppen for Biofysikk og medisinsk fysikk, Fysisk institutt, Universitetet i Oslo, og ved fagområdet Medisinsk fysikk ved Radiumhospitalet.

Eirik Malinen har vært min veileder, og jeg vil takke han for uvurderlig hjelp, super veiledning og tett oppfølging. Han har vært tilgjengelig og satt meg på sporet mer enn én gang. Jeg vil også takke Erlend Kristoffer Frivold Andersen for å ha hjulpet meg med programmering og for å ha gitt andre gode tips og råd underveis i arbeidet. En takk går også til Trond Hagtvedt som har gjort datamaterialet tilgjengelig.

Til slutt en stor takk til alle de flotte vennene mine og spesielt familien min. De stiller alltid opp og støtter meg, og de har heiet på meg hele veien.

August 2010,

Thea Sollien

Sammendrag

Problemstillingen ved dette studiet var å undersøke om det finnes diagnostiske indikatorer ved dynamisk kontrastforsterket CT av pasienter med malignt lymfom lokalisert i hode/nakke-området.

Malignt lymfom er en samlebetegnelse på kreftsykdommer utviklet fra celler i lymfesystemet. Felles for kreftceller er at de kan vokse ukontrollert, det vil si at de mangler evnen til å følge de normale reguleringsmekanismene for celledeling og programmert celledød. Ved opphopning av kreftceller kan det dannes svulster. I svulster som når en viss størrelse induseres vekst av blodkar inn i svulsten. På den måten opprettholdes en tilstrekkelig forsyning av næring og oksygen. Karsnettverket kan være ustrukturert og ha en kaotisk blodgjennomstrømning. Blodkarene kan også være mer lekk slik at komponenter i blodet lettere passerer gjennom karveggen og ut i vevet.

CT er en digital avbildningsteknikk benyttet i medisin, der det utnyttes at ulike typer vev stopper (attenuerer) røntgenstråling i ulik grad. I dynamisk kontrastforsterket CT administreres et kontrastmiddel intravenøst i pasienten mens en serie bilder tas opp over det samme området i et tidsintervall umiddelbart etter injeksjonen. Kontrastmiddelet følger blodet og fordeler seg i omkringliggende vev. I vev med kontrastmiddel øker attenuasjonen slik at kontrasten blir større. Ved å beregne såkalte tid-attenuasjonskurver (TAC) fra bildeserien, fås en beskrivelse av kontrastforsterkningen i vevet som funksjon av tid.

I dette studiet foreligger dynamisk kontrastforsterkede bildeserier for 22 pasienter med maligne lymfeknuter (malignt lymfom) og 14 kontroller med normale lymfeknuter. Ved analyse av bildeseriene er det undersøkt om det finnes diagnostiske indikatorer. En deskriptiv beskrivelse og farmakokinetisk analyse er utført.

I den deskriptive beskrivelsen benyttes de semi-kvantitative parameterene TAC og arealet under tid-attenuasjonskurven (AUC). Disse beskriver kontrastforsterkningen direkte, og gjenspeiler fysiologien i vevet indirekte ved at formen på TAC avhenger av egenskaper som blodgjennomstrømning, lekkhet og celletetthet i vevet.

I den farmakokinetiske analysen benyttes en modell som ved hjelp av tre parametere, K^{trans} , v_e og T_0 , og TAC i en lokal arterie beskriver kontrastforsterkningen i vevet som funksjon av tid. En fjerde parameter, k_{ep} , beregnes fra K^{trans} og v_e . K^{trans} er overføringsraten av kontrastmiddel mellom blodet og vevet, v_e er den relative størrelsen på rommet mellom cellene i vevet, k_{ep} er utvaskingsraten fra vevet til blodet og T_0 er tidsforsinkelsen mellom

kontrastforsterkningen i arterien og kontrastforsterkningen i vevet. Det er gjort en kurvetilpasning av den farmakokinetiske modellen til TAC, der K^{trans} , v_e og T_0 er estimert.

I den såkalte helstrukturanalysen er det beregnet en gjennomsnittlig TAC for hver lymfeknute. For å ta hensyn til eventuelle romlige heterogeniteter i lymfeknutene, er det i en voxelanalyse beregnet en TAC for hvert voxel i de respektive lymfeknutene. Det vil si at det for hver lymfeknute finnes en gjennomsnittlig verdi og en fordeling av parameterverdier for hver deskriptive og farmakokinetiske parameter.

Ved hjelp av en statistisk metode kalt logistisk regresjon er det undersøkt om det finnes en statistisk signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene for hver parameter. I så fall finnes en indikasjon på at parameteren er en diagnostisk indikator. For hver pasient og kontroll er 1-99-persentilen i parameterfordelingen beregnet. Logistisk regresjon er deretter utført for hver persentil, samt for den gjennomsnittlige verdien.

Det er funnet at enkelte farmakokinetiske og deskriptive parametere kan være mulige diagnostiske indikatorer. I den farmakokinetiske helstrukturanalysen gjelder dette K^{trans} og T_0 , der signifikansen er mer robust for den sistnevnte parameteren. I voxelanalysen finnes imidlertid signifikante persentilintervaller av betydelig størrelse for store og lave persentiler av v_e og T_0 , med det største persentilintervallet for store persentiler. Også i voxelanalysen er signifikansen mest robust for T_0 . For både v_e og T_0 indikerer resultatene at de normale lymfeknutene er mer heterogene enn de maligne lymfeknutene.

Også resultatene for TAC og AUC indikerer at de normale lymfeknutene er mer heterogene enn de maligne. For lave persentiler og i større grad store persentiler av TAC og AUC i voxelanalysen finnes områder med signifikans. Men kun for AUC kan alle persentiler større enn eller lik medianen benyttes til å skille mellom pasientene og kontrollene for alle avbildningstidspunkt i bildeserien. Også i helstrukturanalysen er AUC statistisk signifikant for de fleste tidspunkt. Det finnes imidlertid indikasjoner på at den statistiske signifikansen er lite robust.

Innhold

FORORD	3
SAMMENDRAG	5
INNHold	7
1. INTRODUKSJON.....	11
2. BAKGRUNN.....	13
2.1 TUMORANGIOGENESE	13
2.2 MALIGNE LYMFOMER.....	14
2.2.1 Behandling.....	16
2.3 RØNTGENSTRÅLING	17
2.3.1 Produksjon av røntgenstråling til medisinsk avbildning.....	17
2.3.2 Vekselvirkning mellom røntgenstråler og materie	19
2.4 CT.....	21
2.4.1 Attenuasjonskoeffisienten og CT-tall	23
2.5 DYNAMISK CT	24
2.5.1 Tid-attenuasjonskurver	25
2.6 DESKRIPTIV BESKRIVELSE.....	26
2.7 GENERELL FARMAKOKINETISK MODELL	26
2.7.1 Transittid.....	30
3. MATERIALE OG METODER.....	31
3.1 PASIENTMATERIALE	31
3.2 KONTURERING AV LYMFENUTER	32
3.3 BEREGNING AV DESKRIPTIVE PARAMETERE	33
3.3.1 Helstruktur.....	33
3.3.2 Voxel	34

3.4	BEREGNING AV FARMAKOKINETISKE PARAMETERE	35
3.4.1	<i>Kurvetilpasning</i>	35
3.4.2	<i>Helstruktur</i>	37
3.4.3	<i>Voxel</i>	37
3.4.4	<i>Arteriefunksjonen</i>	38
3.5	LOGISTISK REGRESJON	40
3.5.1	<i>Anvendelse av logistisk regresjon</i>	41
3.6	HOLM-BONFERRONI-PROSEDYREN.....	42
4.	RESULTATER	44
4.1	EKSKLUDERTE OG INKLUDERTE PASIENTER OG KONTROLLER	44
4.2	KONTURERING AV LYMFENUTER.....	44
4.3	FREMSTILLING AV BILDER I DET DYNAMISKE OPPTAKET	48
4.4	TAC OVER ENKELTVOXLER.....	50
4.4.1	<i>Overlay-bilder</i>	53
4.5	TAC - BEREGNEDE PARAMETERE.....	56
4.5.1	<i>TAC for en pasient/kontroll</i>	56
4.5.2	<i>TAC over pasientene og kontrollene</i>	61
4.6	AUC – BEREGNEDE PARAMETERE.....	66
4.6.1	<i>AUC for en pasient/kontroll</i>	66
4.6.2	<i>AUC over pasientene og kontrollene</i>	70
4.7	FARMAKOKINETISK ANALYSE	74
4.7.1	<i>Arteriefunksjonen</i>	74
4.7.2	<i>Innledende undersøkelser – filtrering</i>	74
4.7.3	<i>Kurvetilpasning av Tofts-integralet til TAC_{voxel}</i>	78

4.7.4	<i>Parameterestimer over en pasient/kontroll.....</i>	80
4.7.5	<i>Parameterestimer over pasientene og kontrollene.....</i>	86
5.	LOGISTISK REGRESJON.....	91
5.1	TAC.....	91
5.1.1	<i>Helstruktur.....</i>	91
5.1.2	<i>Voxel.....</i>	92
5.2	AUC.....	96
5.2.1	<i>Helstruktur.....</i>	96
5.2.2	<i>Voxel.....</i>	98
5.3	FARMAKOKINETISKE PARAMETERE.....	102
5.3.1	<i>Helstruktur.....</i>	102
5.3.2	<i>Voxel.....</i>	104
6.	DISKUSJON.....	109
6.1	FAKTORER SOM PÅVIRKER TAC.....	109
6.1.1	<i>Bildematerialet.....</i>	109
6.1.2	<i>Bevegelse.....</i>	110
6.1.3	<i>Konturering av lymfeknuter.....</i>	111
6.1.4	<i>Andre faktorer som påvirker TAC i det vaskulære rommet.....</i>	111
6.1.5	<i>Opptaksprotokoll.....</i>	112
6.2	VOXEL- KONTRA HELSTRUKTURANALYSE.....	112
6.3	FARMAKOKINETISK ANALYSE.....	113
6.3.1	<i>Usikkerheter ved den farmakokinetiske modellen.....</i>	113
6.3.2	<i>Faktorer som påvirker arteriefunksjonen.....</i>	114
6.3.3	<i>Farmakokinetiske parametere.....</i>	114

6.3.4	<i>Innføring av plasmafraksjon</i>	118
6.3.5	<i>Tidligere studier av farmakokinetikk i malingt lymfom.....</i>	119
6.4	DESKRIPTIV BESKRIVELSE	120
6.4.1	<i>TAC</i>	120
6.4.2	<i>AUC.....</i>	123
6.4.3	<i>Normering av TAC og AUC</i>	123
6.5	DESKRIPTIV BESKRIVELSE KONTRA FARMAKOKINETISK ANALYSE.....	124
6.6	ALTERNATIVE ANALYSE-METODER	125
6.6.1	<i>Students t-test</i>	125
6.6.2	<i>ROC.....</i>	127
	KILDELISTE	132
	APPENDIKS A.....	136
	APPENDIKS B	168
	APPENDIKS C.....	183
	APPENDIKS D.....	184

1. Introduksjon

To tredjedeler av dødsfallene blant personer bosatt i Norge skyldes hjerte- og karsykdommer og kreft. Kreft er den største dødsårsaken i aldersgruppen 45-74 år [1]. I 2008 ble det oppdaget rundt 26 000 krefttilfeller i Norge. Omtrent 1000 var ondartet (malignt) lymfom. Ondartet lymfom er en samlebetegnelse på kreftsykdommer utviklet fra celler i lymfesystemet, og disse deles inn i to undergrupper, Hodgkin og non-Hodgkin lymfom. Over de siste 50 årene har det vært en økning i antall krefttilfeller i sistnevnte undergruppe [2].

Kreft er en fellesbetegnelse på sykdom der celler vokser ukontrollert. Denne ukontrollerte veksten skyldes cellenes manglende evne til å følge de normale reguleringsmekanismene for celledeling og programmert celledød (apoptose). Kreftcellene kan også ha tapt sin normale funksjon og fått evnen til å infiltrere tilstøtende vev og organer. Ved opphopninger av kreftceller kan det dannes svulster (tumorer) [3]. Etter hvert som en svulst vokser, induseres vekst av blodkar inn i svulsten for å gi den næring. Denne veksten kan foregå relativt ukontrollert og resultere i et ustrukturert karnettverk med en kaotisk blodgjennomstrømning. Også karveggenes struktur kan være avvikende og føre til at enkelte molekyler lettere passerer gjennom karveggen og ut i det omkringliggende vevet [4].

Computertomografi (CT) og magnetresonanstomografi (MR) er digitale avbildningsteknikker som benyttes i medisin. I begge teknikkene tas bilder av snitt gjennom pasienten, og ved å sette sammen disse snittbildene, kan volum i pasienten avbildes. I CT sendes røntgenstråling gjennom pasienten, mens det i MR benyttes magnetfelt og radiobølger [5]. Å skille ondartet fra godartet vev i medisinske bilder ved hjelp av strukturelle kriterier kan være vanskelig [6]. Vanligvis tas vevsprøver (biopsier) fra en eventuell svulst for å bekrefte sykdommen, men metoden er invasiv. Vevsprøven kan også variere med hvem som tar den og hvor i vevet den hentes fra [7]. Dersom en eventuell svulst er romlig heterogen, vil vevsprøven avhenge av hvor i svulsten den er tatt og reflektere kun deler av svulstens egenskaper.

I dynamisk kontrastforsterket avbildning injiseres et kontrastmiddel i blodbanen. Kontrastmiddelet vil bli fraktet med blodet og fordele seg i vevet. Over et tidsintervall etter kontrastmiddelinjeksjonen tas en serie med bilder, og på den måten kan kontrastmiddelets fordeling i et område studeres som funksjon av tid. Ved kontrastforsterket CT øker bildeintensiteten i områder der kontrastmiddelet akkumuleres. En fordel med å benytte CT i dynamisk avbildning er teknikkens enkelhet både i form av tilgjengelighet og at det finnes et lineært forhold mellom kontrastforsterkningen og kontrastmiddelkonsentrasjonen [8].

Siden kontrastmiddelet transporteres med blodet er det naturlig at forskjeller i kontrastforsterkning mellom vev reflekterer forskjeller i karnettverket. Dersom molekylene i kontrastmiddelet er små nok, kan de diffundere gjennom karveggen ut i rommet mellom cellene. Ofte benyttes et kontrastmiddel som ikke metaboliseres av cellene i vevet. Kontrastmiddelkonsentrasjonen i blodet vil avta etter hvert som kontrastmiddelet fordeler seg rundt i pasienten og blir skilt ut via nyrene. Kontrastmiddelet vaskes da tilbake fra rommet mellom cellene til blodet. Denne fordelingen av kontrastmiddelet mellom blodbanen og rommet mellom cellene kan analyseres ved hjelp av matematiske modeller [8].

Karnettverket i svulster og normalvev er ofte ulikt med medfølgende forskjeller i egenskaper som for eksempel blodgjennomstrømning og lekkasje til omkringliggende vev. Disse egenskapene er derfor mulige diagnostiske indikatorer [6]. I dette studiet skal det undersøkes om dynamisk kontrastforsterket CT (dynamic contrast-enhanced CT; DCE-CT) kan benyttes til å skille mellom ondartede og normale lymfeknuter lokalisert i hode/nakkeområdet. Dynamisk kontrastforsterkede bildeserier for 22 pasienter med ondartede lymfeknuter foreligger. Seriene er tatt før pasientene har mottatt behandling. Det foreligger også materiale fra en lignende CT-undersøkelse for 14 kontroller med normale lymfeknuter.

I hver lymfeknute skal vevets fysiologi beskrives ved å studere hvordan kontrasten i bildene endres gjennom den dynamiske bildeserien. Det skal gjøres en analyse der kontrastforsterkningen som funksjon av tid studeres direkte. Det skal også gjøres en analyse med matematisk modellering av kontrastforsterkningen. Der estimeres størrelsen på parametere som reflekterer spesifikke fysiologiske egenskaper i vevet. Matematisk modellering er hensiktsmessig fordi den forenkler informasjonen som hentes ut; kontrastforsterkningen som funksjon av tid reduseres ned i noen få tall. Via de estimerte parameterne fås også en forståelse av sykdommens fysiologi. Det kan også undersøkes om parameterne kan benyttes i diagnostikk.

For å ta hensyn til at lymfeknutene kan være romlig heterogene, vil kontrastforsterkningen i hvert voxel (volumelement) i lymfeknutene analyseres [6]. Det er ønskelig å undersøke om de resulterende data kan benyttes til å skille mellom gruppen av henholdsvis pasienter og kontroller, det vil si om en parameter kan brukes som en diagnostisk indikator. Til dette brukes en statistisk metode kalt logistisk regresjon.

2. Bakgrunn

2.1 Tumorangiogenese

For at en tumor skal vokse er den avhengig av et karnettverk. Det skyldes at blodet transporterer næring og oksygen som celler trenger for å overleve. Oksygen er essensielt for en tilstrekkelig cellulær energiproduksjon [9]. Hurtig prolifererende vev som tumorer vil kunne utvikle oksygenfattige (hypoksiske) områder når det passerer en størrelse på 1-2 mm³, siden oksygen har en diffusjonsavstand på 100 til 200 µm [4, 9]. Tumorhypoksi korrelerer med aggressiv sykdom og dårlig prognose, og fører også til stråleresistens. Ved å aktivere cellulære transduksjonsveier som stimulerer økt glukoseopptak, genetisk ustabilitet, invasjon og produksjon av nye blodkar, tilpasser kreftcellene seg det hypoksiske miljøet. Via disse prosessene får tumor tilført tilstrekkelig energi og blodforsyning til å opprettholde veksten [9].

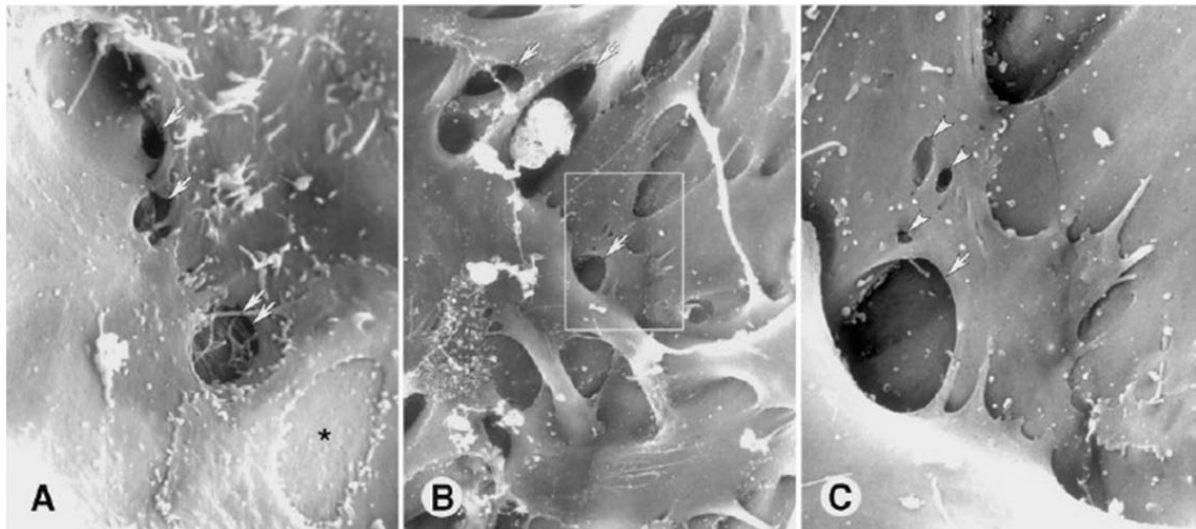
I en voksende tumor vil det finnes blodkar fra vertsvetet inkorporert i tumoren [10]. Tumoren vil også skape sin egen blodforsyning ved å danne nye blodkar fra omkringliggende vev, en prosess kalt angiogenese. Reguleringen av angiogenese avhenger av balansen mellom pro-angiogenetiske og anti-angiogenetiske molekyler produsert av blant annet tumorceller, blodet, vertsvetets stroma (bindevev) og endotelceller. Endotelceller er celler som opplinjerer karene. Dersom effekten av de pro-angiogenetiske molekylerne er større enn effekten av de anti-angiogenetiske molekylerne, vil angiogenese initieres. Forskjellige faktorer kan trigge produksjonen av disse molekylerne. Dette innebærer prosesser som metabolsk stress, mekanisk stress, immun/inflammatorisk respons og genetiske mutasjoner [4]. I motsetning til blodkar i normalt vev, vil blodkar i tumorer mangle mekanismer som blant annet er med på å beskytte karene mot endringer i oksygen eller hormonell balanse og sørge for tilpasning til metabolske behov.

Den romlige og temporale fordelingen av de angiogenetiske reguleringsmolekylerne er ikke så godt koordinert i tumorer som ved normal utvikling. Den ujevne fordelingen vil føre til et ustrukturert karnettverk med mange avgreininger og varierende diameter på blodkarene. Blodgjennomstrømningen vil også kunne påvirkes av blodkomponenter som fester seg på og danner ansamlinger inntil karveggene. Dette fører til en kaotisk blodgjennomstrømning som varierer fra et område til et annet, og kan gi opphav til

hypoksiske områder og celledød som følge av oksygenmangel. Dette bidrar til en seleksjon for mer ondartede og metastaserende tumorceller.

Endotelcellene kan ha en varierende grad av vaskulær *lekkhet* (permeabilitet). I tillegg til å variere romlig, kan denne egenskapen variere med tiden. Økt permeabilitet kan skyldes en defekt cellulær opplinjering bestående av uorganiserte, løst forbundet og overlappende endotelceller [4]. Lekkheden kan lette transporten av tumorceller ut i blodkarene og dannelsen av metastaser (spredning). Plasmaproteiner som danner rammeverket for nye blodkar kan lekke ut i stroma. I karveggene kan det også eksistere en mosaikk av tumor- og endotelceller. Tilstedeværelsen av tumorcellene har også betydelige implikasjoner for metastasering [11].

I figur 2.1-1 vises bilder av åpninger i karveggene i brystkarsinom i mus tatt med et skanning-elektronmikroskop.



Figur 2.1-1: Permeable karvegger kan skyldes intercellulære åpninger som er vist med piler i bilde A, B og C. Bilde C er en forstørrelse av området innenfor rektangelet i bilde B. Permeabiliteten kan også skyldes intracellulære hull. Tre eksempler på denne type hull er vist i bilde C. Bildene er hentet fra Hashizume et al. [11].

2.2 Maligne lymfomer

I dette kapitlet er litteraturen hentet fra henholdsvis Holte *et al.* og Kåresen og Wist og nettsiden Oncolex [12-14], der ikke annet er oppgitt.

Malignt lymfom er den vanligste formen for kreft i blod- og lymfesystemet, og oppstår i lymfeceller overalt i kroppen. Sykdommen er hyppigere hos menn enn hos kvinner med en ratio på ca. 1.5 [2]. De maligne lymfomene er en heterogen gruppe som kan deles inn to hovedgrupper, non-Hodgkin lymfomer (NHL) og Hodgkin lymfomer (HL). Disse

klassifiseres etter WHO-klassifikasjonen der opplysninger om morfologi, immunfenotype, cytogenetikk, molekulære markører og kliniske opplysninger benyttes. NHL og HL kan deles inn i henholdsvis 25 og 5 histologiske typer med varierende prognoser og behandlingsregimer. I 2008 var det omtrent 840 nye tilfeller av NHL og 120 av HL i Norge. Antall nye tilfeller av maligne lymfomer er økende og utgjør i dag ca 4 % av alle nye krefttilfeller [2].

Ved stadieinndeling av både NHL og HL brukes Ann Arbor-klassifikasjonen, se figur 2.2-1. Primære ekstranodale NHL og HL følger en egen stadieinndeling. NHL deles inn i to grupper, indolente og aggressive lymfomer, der førstnevnte gruppe inkluderer 5 av de 25 histologiske undergruppene. Både NHL og HL klassifiseres i undergrupper A og B der ett eller flere av allmennsymptomene nattesvette, feber og vekttap indikerer at pasienten er i et B-stadium.

Indolente NHL er utbredt til mange lymfeknutestasjoner og/eller benmarg i over 70 % av tilfellene, mens aggressive NHL og HL har begrenset utbredelse i henholdsvis 40 og 60 % av tilfellene. HL er hovedsaklig lokalisert til lymfeknuter og milt. Aggressive NHL affiserer i større grad enn indolente NHL ekstranodale organer primært. Pasienter med indolente NHL kan gå med lett forstørrede lymfeknuter i flere år før lege oppsøkes, mens aggressive NHL vokser raskt og kan kreve behandlingsstart i løpet av få dager eller uker.

Årsakene til malignt lymfom er i stor grad ukjente, men gjennom forskning vises det til noen mulige faktorer. Disse inkluderer blant annet mikrober, svekket immunforsvar, autoimmune lidelser og eksponering for løsemidler og fargestoffer. Det er ikke blitt påvist noen sikker genetisk disposisjon.

Generelt er allmenntilstand sammen med stadieinndeling og B-symptomer viktige prognostiske faktorer. I dag er det ved HL en samlet 5 års overlevelse på nærmere 90 %, med bedre leveutsikter for pasienter under 60 år siden det ser ut til at de eldre tåler behandlingen dårligere og dosene (se nedenfor) må reduseres. Overlevelsen er lik for kvinner og menn og for ulike histologiske undergrupper. Leveutsiktene for NHL er ikke tilsvarende gode og har ikke hatt en tilsvarende forbedring som for HL. For kvinner og menn er 5 års overlevelse på henholdsvis 60 og 55 %. For de indolente NHL er 5 års overlevelse ikke ensbetydende med kurasjon. Overlevelsen avhenger i betydelig grad av stadium, histologi og alder. Utbredt sykdom ved indolent NHL er i prinsippet ikke kurabelt, men pasientene kan leve i mange år selv uten behandling.

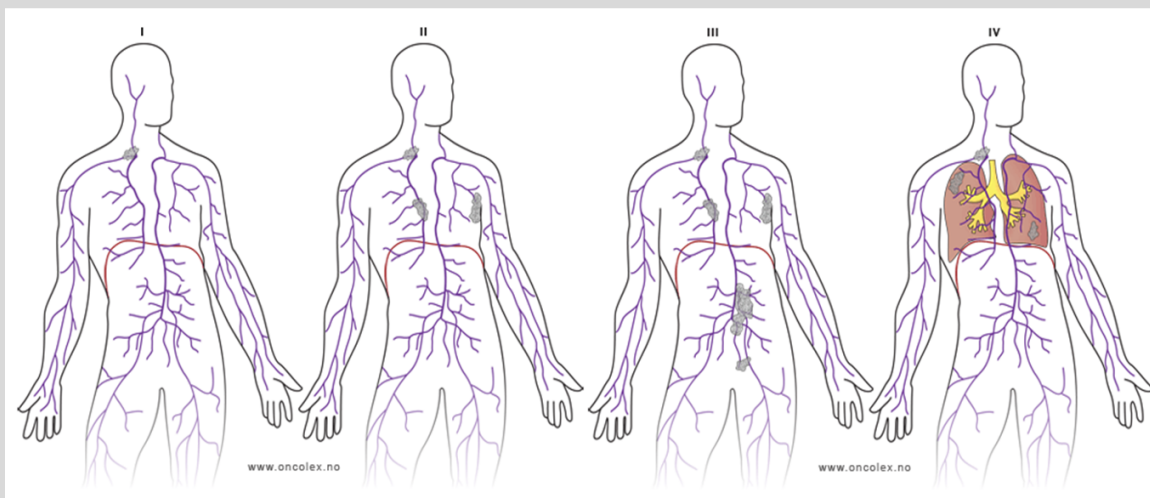
Stadium I: Sykdom i en lymfeknuteregion (milt, thymus og Waldeyers ring regnes som nodal affeksjon).

Stadium II: Sykdom i to eller flere lymfeknuteregioner på samme side av diafragma eller en eller flere lymfeknuteregioner på samme side av diafragma med innvekst i ekstralymfatisk organ/vev (IIE).

Stadium II₄: Affeksjon av to naboregioner som naturlig inngår i ett strålefelt.

Stadium III: Sykdom i lymfeknuteregioner på begge sider av diafragma eller en eller flere lymfeknuteregioner på begge sider av diafragma med innvekst i ekstralymfatisk organ/vev (IIIE).

Stadium IV: Diffus eller disseminert sykdom i et eller flere ekstralymfatiske organ/vev med eller uten affeksjon av lymfeknuter.



Figur 2.2-1: Ved stadielinndelingen av maligne lymfomer brukes Ann Arbor-klassifikasjonen. Primære ekstranodale lymfomer følger en egen form. Illustrasjonen av sykdommens lokalisasjon i de fire stadiene, I, II, III og IV, er hentet fra nettsiden Oncolex [15].

2.2.1 Behandling

Maligne lymfomer behandles med cytostatika og stråleterapi. Ved begrenset sykdom kan pasienter i de fleste tilfeller kureres med strålebehandling. Dersom sykdommen er mer utbredt, vil strålefeltene bli for store og medføre betydelige bivirkninger. Senbivirkningene er generelt mindre ved cytostatikabehandling.

Ved begrenset sykdom av HL kombineres cytostatikabehandling med mindre strålefelt slik at antall residiver og senbivirkninger minimaliseres. Ved utbredt sykdom gis flere cytostatika- kurer med det samme regimet eventuelt etterfulgt av strålebehandling mot opprinnelig tumorvolum. Histologiske undergrupper er av mindre betydning ved optimal

behandling. For pasienter under 18 år reduseres dosene i både strålebehandlingen og cytostatikabehandlingen for å redusere spesifikke senbivirkninger mot hjerte og lunge.

For NHL er histologisk type viktigere for prognose og valg av behandling enn klinisk stadium med unntak av stadium 1. Kjemoterapi spiller en viktigere rolle enn strålebehandling, og bruk av kurativ strålebehandling ved indolent NHL er begrenset til stadium I og spesielle tilfeller av stadium II. Behandlingen av svært aggressive NHL omtales som en egen gruppe og følger et eget cytostatikaregime. De øvrige NHL som omtales som aggressive er potensielt kurable med intensiv kombinasjonsterapi, og dette skiller de fra de indolente NHL. Ved begrenset sykdom blir behandlingen etterfulgt av lokal strålebehandling.

Antistoffbehandlingen rituximab er også blitt sentral i behandlingen av enkelte undergrupper av både HL og NHL de siste tiårene.

2.3 Røntgenstråling

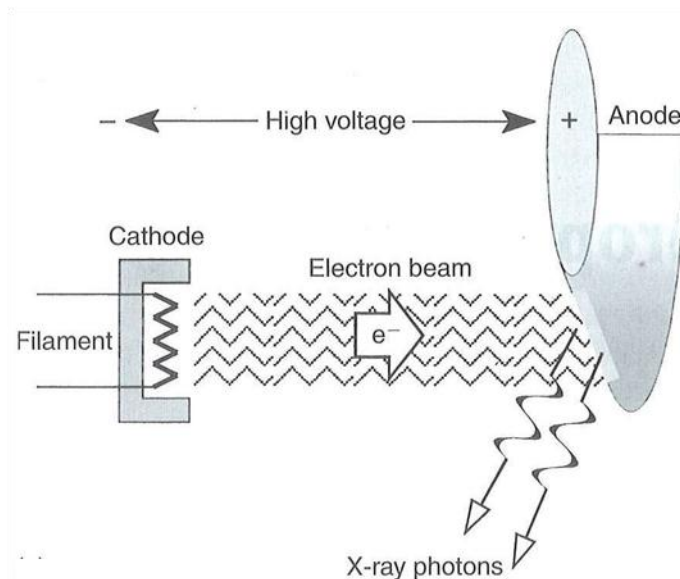
Litteraturen og figurer i dette kapitlet er hentet fra Dowsett *et al.* [5].

2.3.1 Produksjon av røntgenstråling til medisinsk avbildning

Røntgenstråler til medisinsk avbildning genereres i et røntgenrør. Det sendes elektrisk strøm gjennom et filament som varmes opp og frigjør elektroner. Ved hjelp av et stort elektrisk potensial akselereres elektronene gjennom vakuum fra en katode til en anode. Med høy hastighet treffer elektronene et positivt ladet tungmetall, gjerne wolfram. Nittini prosent av elektronenes kinetiske energi konverteres til varme via vekselvirkninger med metallatomenes elektroner. Denne varmen må transporteres vekk for at anoden ikke skal smelte. Resten av energien omformes til røntgenstråler i form av bremsestråling og karakteristisk stråling. Resultatet er et kontinuerlig røntgenspektrum. I figur 2.3-1 vises de grunnleggende komponentene i et røntgenrør.

De høyenergetiske elektronene penetrerer anodematerialet og avbøyes i større eller mindre grad fra sin initielle bane på grunn av Coulombfeltet satt opp av anodematerialets tunge kjerner. I avbøyningen endres elektronenes hastighet, og elektronene mister energi i form av elektromagnetisk stråling kalt bremsestråling. Siden elektronene kan tape alt fra null til all energi i en vekselvirkning, får man et kontinuerlig røntgenspektrum. Veldig få elektroner mister all sin energi i en vekselvirkning og genererer et foton med maksimal

energi. De fleste gjennomgår multiple vekselvirkninger med lavere energitap. Sannsynligheten for bremsestråling er proporsjonal med anodematerialets atomnummer og kvadratet av elektronenes energi.



Figur 2.3-1: De grunnleggende komponentene i et røntgenrør. Elektroner emitteres av et filament varmet opp ved hjelp av strøm. Ved hjelp av et stort elektrisk potensial akselereres elektronene mot anoden, der det i vekselvirkninger med materialets atomkjerner og elektroner dannes røntgenstråler.

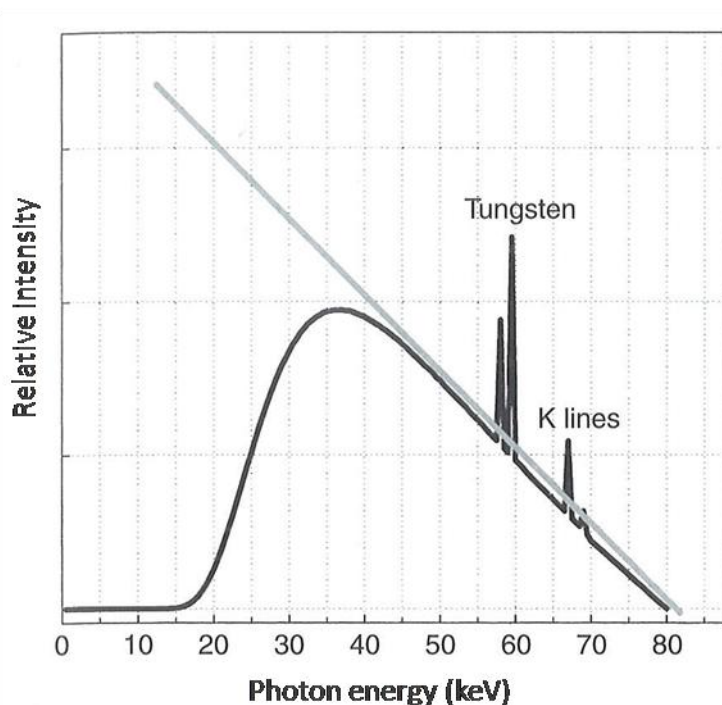
Elektroner i de innerste elektronskallene, K- eller L-skall, kan slås ut av de akselererte elektronene. For hvert elektron som slås ut dannes et hull i skallet som fylles av et elektron fra de utenforliggende skallene med lavere bindingsenergi. Den overflødige energien som er lik forskjellen i energinivå mellom elektronskallene, frigjøres ved emisjon av karakteristisk stråling. Til sammen utgjør denne strålingen et linjespekter bestemt av forskjellen i elektronskallenes energinivå for det spesifikke anodematerialet.

Energien på røntgenstrålene kontrolleres ved å variere størrelsen på det elektriske potensialet, rørspenningen, som akselerer elektronene. Dette skyldes at elektronenes hastighet og kinetiske energi øker med økende spenning. Rørspenningen er gitt med enheten kV_p der p står for *peak*. Maksimal fotonenergi varierer mellom 30 og 150 keV i diagnostisk avbildning.

Røntgenrøret omgis av et isolerende materiale, og røntgenstrålene filtreres av et glassvindu på vei ut av røntgenrøret. Det legges gjerne på et eller flere filter for å fjerne flere av de lavenergetiske komponentene og forme røntgenspekteret. Etter dette steget kan så lite som 0.1 % av den elektriske energien være konvertert til røntgenstråler tilgjengelig for avbildning. Økes rørspenningen, øker både den maksimale fotonenergien og intensiteten over hele røntgenspekteret. Økes rørstrømmen, øker kun intensiteten. Det totale antallet

fotoner som produseres av et røntgenrør er i tillegg til rørspenningen og rørstrømmen avhengig av eksponeringstiden. I medisinsk avbildning benyttes gjerne enheten mAs som er produktet av rørstrøm og eksponeringstid.

I figur 2.3-2 vises det resulterende røntgenspekteret for en wolframanode med en rørspenning på 80 kV_p, som gir en maksimal fotonenergi på 80 keV.



Figur 2.3-2: Røntgenspekteret produsert med en rørspenning på 80 kV_p og anode av wolfram. Den grå linjen gir en indikasjon på røntgenspekterets form som følge av bremsestråling uten filtrering av de lavenergetiske komponentene. I diagrammet vises også K-linjene til wolfram.

2.3.2 Vekselvirkning mellom røntgenstråler og materie

For en monoenergetisk fotonstråle kan stråleintensiteten defineres som antall fotoner per kvadratmeter per sekund. Anta at en absorber introduseres i et strålefelt med intensitet I_0 . Etter hvert som tykkelsen, x , på absorber øker, vil den transmitterte strålens intensitet avta eksponentielt i henhold til formel (1) som følge av absorpsjon og spredning av fotoner i materialet:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \quad (1)$$

μ er den lineære attenuasjonskoeffisienten og har enhet cm^{-1} . Størrelsen er avhengig av absorbers tetthet ρ , atomnummer Z og av strålekvaliteten. Strålekvaliteten angir fotonenes

gjennomtrengningskraft, og for en røntgenkilde er denne gitt av rørspenningen (maksimal fotonenergi) og filtreringen. Ved å omforme formel (1) observeres det at logaritmen av forholdet mellom I_0 og den transmitterte strålens intensitet $I(x)$, er proporsjonal med absorbatortykkelsen x . Attenuasjonskoeffisienten er proporsjonalitetskonstanten. μ er den totale lineære attenuasjonskoeffisienten, og i energiintervallet for diagnostisk avbildning er μ summen av attenuasjonskoeffisientene for spredning, henholdsvis koherent og inkoherent (Compton) spredning, og fotoelektrisk effekt. For et spesifikt vev og en gitt fotonenergi er μ et mål på vevets evne til å attenuere fotoner fra strålefeltet.

Ved koherent spredning endrer fotonet retning uten merkbar endring i energi ved at det vekselvirker med bundne elektroner (Rayleighspredning) eller frie eller løst bundne elektroner (Thompsonspreddning). Maksimalt ca 10 % av vekselvirkningene mellom strålefeltet og absorlator involverer elastisk spredning.

Ved Comptonspredning vekselvirker innkommende foton med et løst bundet elektron. Elektronet har en bindingsenergi som er neglisjerbar sammenlignet med fotonets energi. Både fotonet og elektronet spres som følge av energioverføring fra fotonet til elektronet. Fotonet får lavere energi, men kan gjennomgå nye vekselvirkninger. Sannsynligheten for Comptonspredning er omvendt proporsjonal med fotonenergien E og proporsjonal med elektrontetthet. Det vil si at sannsynligheten avtar med økende energi og er for eksempel større for beinstrukturer enn for luft.

I fotoelektrisk effekt vekselvirker røntgenfotonet med et bundet elektron, gjerne i K-skallet, og avgir all sin energi. Elektronet rives løs fra atomet og får en kinetisk energi tilnærmet lik fotonets energi minus elektronets bindingsenergi. Det såkalte fotoelektronet vil avsette sin energi lokalt. Et elektron fra et utenforliggende skall vil fylle hullet etter fotoelektronet, noe som resulterer i karakteristisk stråling. Atomtet har dermed et elektron for lite og blir et positivt ion. Sannsynligheten for fotoelektrisk effekt er omtrent proporsjonal med forholdet mellom Z og E , opphøyet i tredje. Sannsynligheten vil også øke desto nærmere størrelsen på fotonenergien er bindingsenergien. Det vil si at fotoelektrisk effekt bidrar sterkt til attenuasjonen av de lavere diagnostiske energiene.

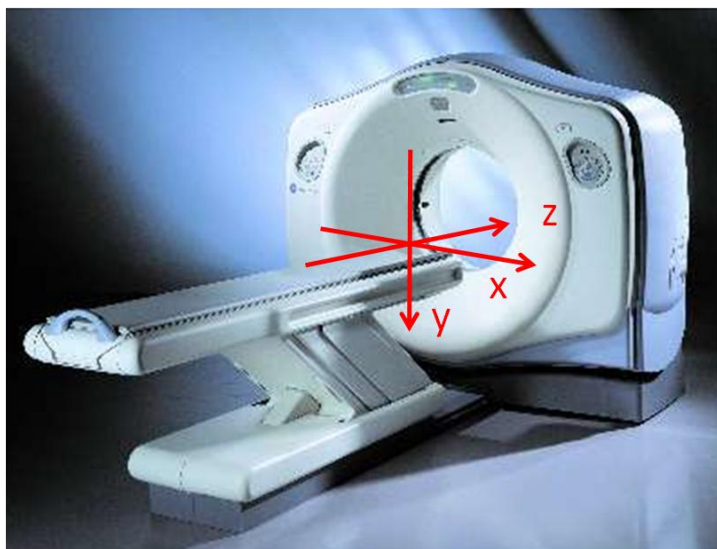
Når fotonenergien øker vil den relative betydningen av fotoelektrisk effekt avta i et gitt vev. Sannsynligheten for en Compton-vekselvirkning er liten, men dens relative betydning som en attenuasjonsprosess øker når tilsvarende avtar for fotoelektrisk effekt.

2.4 CT

I dette kapitlet er litteraturen hentet fra henholdsvis Dowsett *et al.* og Kalender [5, 16].

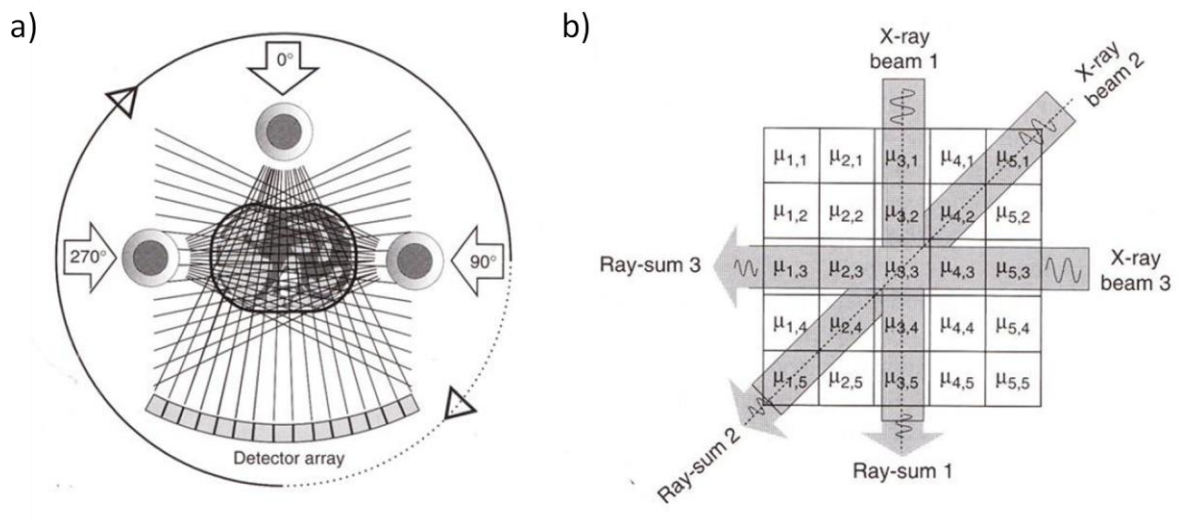
Computertomografi (CT) er en digital avbildningsteknikk som genererer transversale snitt av et objekt som kan settes sammen til et tredimensjonalt bilde av objektet. I vanlig planar røntgenavbildning vil den romlige fordelingen av attenuasjonsegenskapene til et tredimensjonalt objekt projiseres ned til to dimensjoner, og et bildeelement (pixel) i det resulterende bildet vil representere attenuasjonsegenskapene langs en linje i objektet. Det blir altså generert et superposisjonsbilde. Derimot gir CT-bilder informasjon om attenuasjonskoeffisienten til ethvert voxel i objektet. Det innebærer at det er mulig å skille mellom nabovoxler selv ved små forskjeller i tetthet eller vevssammensetning. Dersom vev med forskjellige μ finnes i samme voxel oppstår partiell volumeffekt. Attenuasjonskoeffisienten for voxelet blir et vektet gjennomsnitt av vevenes μ .

I dag benyttes tredjegenerasjons CT-skannere. Disse består av en roterende røntgenkilde som genererer et vifteformet stråleknippe ved hjelp av passende kollimering plassert ovenfor en eller flere rader av detektorer. Røntgenkilden og detektorene roterer synkront i transversalplanet spent ut av x- og y-aksen. De to elementene er en del av den sirkulære gantryen. Ved skanning beveges objektet igjennom gantryen dersom et større tredimensjonalt volum skal avbildes. Dette skjer i den longitudinale retningen, langs z-aksen. Se figur 2.4-1 for aksekorsets orientering relativt til CT-maskinens geometri.



Figur 2.4-1: En computertomograf med inntegret aksekorset. x- og y-aksen spenner ut transversalplanet, og z-aksen definerer den longitudinale retningen. Bildet er hentet fra nettsiden Radiology-equipment [17].

For å generere ett bildesnitt roteres røntgenrøret 360° omkring pasienten. I løpet av én rotasjon er det vanlig å foreta 800-1500 projeksjoner av objektet ved at strålens intensitet registreres i detektorene. Fremstilt forenklet vil det ved hver projeksjon bli registrert summen av attenuasjonsegenskapene langs linjer som følger viftestrålen gjennom objektet, såkalte stråle-summer (figur 2.4-2). For å finne den romlige fordelingen av μ i objektet benyttes såkalt konvolvert tilbakeprojeksjon. Det innebærer at hver projeksjon konvolveres med en matematisk funksjon, konvolusjons-kjernen, før tilbakeprojeksjonen for å unngå at bildet blir uskarpt. Egenskapene til konvolusjonskjernen kan velges ut fra ønskede bildekarakteristikker; om bildet skal vise lavkontrast eller god detaljoppløsning. For å generere et tredimensjonalt bilde av objektet kan suksessive bildesnitt skannes der objektet beveges en kort avstand gjennom gantry mellom hvert scan, såkalt sekvensiell CT. Alternativt benyttes spiral-CT der pasienten beveges gjennom gantry mens det vifteformede stråleknippet roteres kontinuerlig. I rekonstruksjonen ved sistnevnte teknikk må det foretas en z-interpolasjon før tilbakeprojeksjonen. Ved multisnitt CT benyttes maskiner med multiple detektorrader, og strålefeltets form ligner en kjegle.



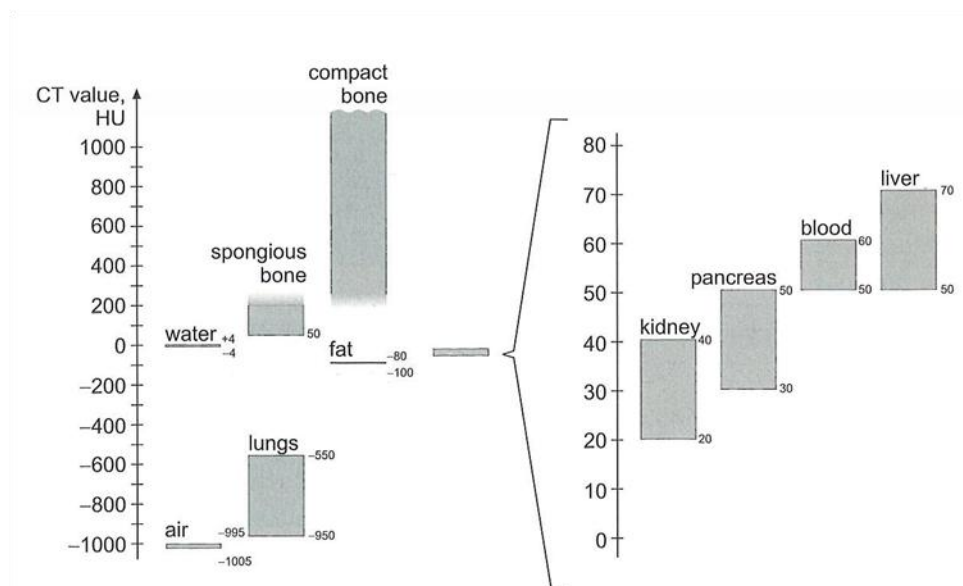
Figur 2.4-2: Prinsipp for bildedannelse ved CT. a) Røntgenrøret og detektorraden roterer 360° rundt objektet mens det genereres en vifteformet stråle. b) I dektorraden registreres stråle-summer som reflekterer summen av attenuasjonskoeffisientene i objektet langs strålen. Figuren er hentet fra Dowsett et al. [5].

2.4.1 Attenuasjonskoeffisienten og CT-tall

Den lineære attenuasjonskoeffisienten, μ , avhenger av absorbatormaterial og strålekvalitet. Ved å normere μ i en gitt voxel til μ for vann ved samme energi, fås en størrelse som i stor grad er uavhengig av rørspenningen. Denne størrelsen kalles CT-tall, og gis i Hounsfield-enheter (HU). For et vilkårlig vev med attenuasjonskoeffisient μ_{vev} er CT-tallet definert som i formel (2).

$$CT_{\text{tall}} = \frac{\mu_{\text{vev}} - \mu_{\text{vann}}}{\mu_{\text{vann}}} 1000 HU \quad (2)$$

CT-bildet gir altså den romlige fordelingen av CT-tallet i en absorlator, og dette fremstilles ved at hvert bildevoxel antar en tilhørende gråtone [18]. Per definisjon har vann og vannekvivalent materiale med attenuasjonskoeffisient $\mu_{\text{vev}} = \mu_{\text{vann}}$ CT-tall lik 0 HU. Siden $\mu_{\text{luft}} \approx 0$, settes CT-tallet for luft til -1000 HU. CT-tallene for bein og forkalkninger ligger på opp mot 2000 HU på grunn av vevenes store attenuasjonsevne. Lungevev og fett har negative CT-tall, siden vevene har lavere tetthet enn vann. Muskelvev og de fleste bløtvevsorganer har positive CT-tall. Se figur 2.4-3.



Figur 2.4-3: Hounsfieldskalaen. CT-verdiene reflekterer de ulike vevenes lineære attenuasjonskoeffisient relativt til attenuasjonskoeffisienten i vann. CT-tallene er derfor i stor grad uavhengige av røntgenspekteret. Figuren er hentet fra Kalender [16].

2.5 Dynamisk CT

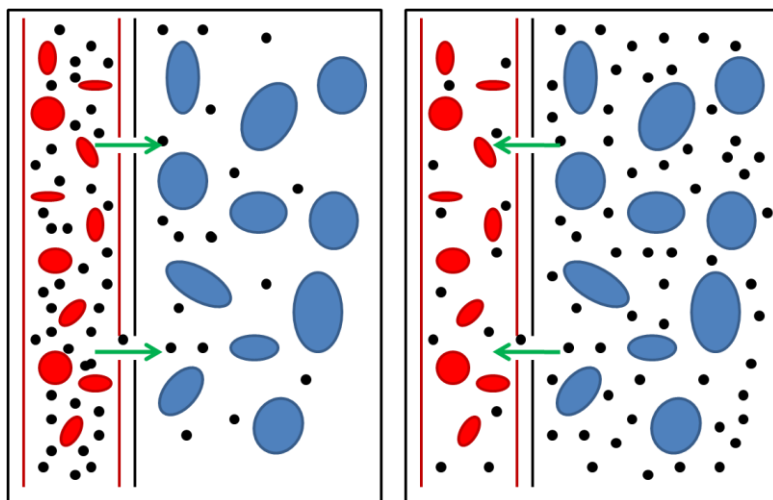
I et dynamisk CT-opptak velges ett snitt, eventuelt flere snitt ved multidetektor CT, som skannes gjentatte ganger. Dersom et kontrastmiddel injiseres i pasienten, er det mulig å registrere temporale endringer i den lineære attenuasjonskoeffisientens fordeling i objektet [19]. Allerede i 1895 ble det klart at røntgenkontrast kunne økes ved bruk av grunnstoffer med et høyt atomnummer [18]. Jod er utelukkende blitt brukt da dette atomet har de nødvendige kjemiske egenskapene for intravenøs bruk [20]. Ved bruk av et kontrastmiddel basert på jod, vil attenuasjonen øke på grunn av økt fotoelektrisk effekt i områder der kontrastmiddelet befinner seg. Bindingsenergien til jod-atomets K-skall, 33.2 keV, ligger nære gjennomsnittsenergien til røntgenstråler brukt i diagnostikk, og sannsynligheten for fotoelektrisk effekt blir større i områder med kontrastmiddel enn for omkringliggende bløtvev [21].

Forholdet mellom jod-konsentrasjonen og attenuasjonen er lineært. Det vil si at CT-tallet i et voxel kan benyttes til å bestemme kontrastmiddelkonsentrasjonen. Siden CT-tallene er gitt per voxel, blir jod-konsentrasjonen angitt per volum og ikke per masse. En jod-konsentrasjon på ca 1 mg/mL ved 120 kV_p korresponderer med en kontrastøkning på omtrent 25 HU, mens tilsvarende jod-konsentrasjon ved 80 kV_p medfører en økning på 32 HU [6].

I dynamisk CT benyttes et kontrastmiddel der jod-atomet er linket til en ikke-spesifikk, ekstracellulær forbindelse som er liten nok til å passere gjennom kapillærveggene. At kontrastmiddelet er ekstracellulært innebærer at det ikke metaboliseres av cellene. På grunn av at kontrastmiddelet er svært hydrofilt, er det intracellulære opptaket av kontrastmiddelet minimalt [18]. Kontrastmiddelet er altså svært vannløselig og bindes i liten grad til plasmaproteiner. Siden blodet består av plasma og blodceller, vil kontrastmiddelet kun fordele seg i den delen av blodet som utgjøres av plasma.

Ved injeksjonen settes kontrastmiddelet i vener i armen. Deretter fraktes det med blodet gjennom høyre del av hjerte, lungene og venstre del av hjertet før det når arteriesystemet for første gang. Dette kalles *first pass* av kontrastmiddelet. Kontrastmiddelet ankommer igjen venesystemet og returnerer til hjertet der det resirkuleres og pumpes ut i arteriene igjen [21]. Konsentrasjonen i blodet (det intravaskulære rommet) rett etter kontrastmiddelinjeksjonen vil være stor. Det vil derfor eksistere en konsentrasjonsgradient over kapillærveggene mellom det intravaskulære rommet og rommet mellom cellene (det ekstravaskulære-ekstracellulære rommet; EES). Konsentrasjonen i de to rommene vil

forsøke å komme i likevekt ved at kontrastmiddel transporteres over kapillærveggene ut i EES, og dette skjer hurtig [18]. Ettersom konsentrasjonen i det intravaskulære rommet avtar som følge av diffusjon og utskilling via nyrene, skylles kontrastmiddelet tilbake til det intravaskulære rommet [21] (figur 2.5-1).



Figur 2.5-1: Etter kontrastmiddelinjeksjonen vil det finnes en konsentrasjonsgradient mellom det intravaskulære rommet og EES med en større kontrastmiddelkonsentrasjon i det intravaskulære rommet. Dette fører til en netto transport av kontrastmiddel inn i EES, markert med grønne piler i figuren (venstre). Kontrastmiddelkonsentrasjonen i blodet vil avta, og kontrastmiddelet vaskes tilbake til det intravaskulære rommet (høyre).

2.5.1 Tid-attenuasjonskurver

Kontrastforsterkningen som følge av økt attenuasjon i vev og vaskulært rom kan måles over tid [6]. Dette gjøres ved å subtrahere intensiteten i prekontrastbildet, tatt før kontrastforsterkningen, fra intensiteten i de påfølgende postkontrastbildene i den dynamiske serien. De resulterende datapunktene kan presenteres som en tid-attenuasjonskurve (TAC) i vevet, og beregnes i henhold til formel (3) [8].

$$TAC(t_n) = CT_{tall}(t_n) - CT_{tall}(t_0 = 0) \quad (3)$$

Variabelen n er et heltall som går fra null og opp til antall bilder i det dynamiske opptaket.

Flere farmakokinetiske og fysiologiske vekselvirkninger er involvert ved bruk av kontrastmiddel, og disse vekselvirkningene påvirker TAC i vevet [21]. Det er naturlig at

formen til TAC vil avhenge av egenskaper som blodgjennomstrømning (perfusjon), karpermeabilitet og celletetthet i vevet.

Fra TAC kan direkte beskrivende semi-kvantitative parametere som for eksempel arealet under kurven hentes ut. Ved hjelp av matematisk modellering kan også parametere som beskriver fysiologien i vevet kvantifiseres [8]. Sistnevnte metode kan utføres med farmakokinetisk analyse.

2.6 Deskriptiv beskrivelse

En TAC i et område gjenspeiler fysiologien i vevet som området representerer. Det betyr at TAC i seg selv, altså rådata, kan benyttes for å gjøre en indirekte vurdering av fysiologien i for eksempel en tumor [22].

I tillegg til TAC kan arealet under kurven (area under the curve; AUC) benyttes som en deskriptivt beskrivende parameter [23]. Denne parameteren beregnes som i formel (4):

$$AUC(t) = \int_0^t TAC(t') dt' \quad (4)$$

Tidspunktet $t=0$ settes ofte enten til tidspunktet for kontrastmiddelinjeksjonen eller for ankomsten av kontrastmiddel i vevet som AUC beregnes over. $AUC(t)$ tar altså hensyn til forløpet av TAC frem til tidspunktet t . Ved å integrere TAC over tidsaksen fra 0 til t , vil dataene være mindre påvirket av usikkerhet i form av støy enn TAC vil være ved tidspunktet t . Å beregne AUC er en enkel måte å skape reproducerbar og pålitelig informasjon på.

2.7 Generell farmakokinetisk modell

Generelt kan farmakokinetikk defineres som beskrivelsen av hvordan legemidler beveger seg gjennom en organisme [24]. Farmakokinetiske modeller er tilnærminger til beskrivelser av fordelingen av kontrastmiddelet etter en intravenøs injeksjon, slik som en to-roms modell. Denne kan beskrives med en to-roms farmakokinetikk. For å beskrive kontrastmiddelforsterkningen i en del av vevet kan delvolumet tenkes å bestå av to separate rom, blodplasma og EES, som utveksler kontrastmiddel. En slik modell er benyttet i kontrastforsterket MR og er blant annet beskrevet av Tofts og andre [25-27]. Tofts og Kermode (1991) hevder at denne to-roms analysen like gjerne kan brukes i andre avbildningsmodaliteter som i MR [25].

Det antas *fast mixing* i blodplasma og at kontrastmiddelet fordeler seg mellom blodplasma og EES umiddelbart etter kontrastmiddelinjeksjonen. Blodplasma anses som et stort reservoar med lik kontrastmiddelkonsentrasjon i arterie- og vene-enden. Det forsettes også en homogen kontrastmiddelkonsentrasjon i EES og at det ikke forekommer diffusjon i EES, det vil si at kontrastmiddelet kun ankommer EES fra en lokal kapillær. Vevsvolumet som analyseres ved hjelp av den farmakokinetiske modellen kan tenkes å være delt opp i mange identiske delvolum kalt enhetsvolum. Hvert enhetsvolum består av EES, celler og intravaskulært volum. Dersom det intravaskulære volumet neglisjeres, vil bidraget til vevskonsentrasjonen i enhetsvolumet kun skyldes kontrastmiddelet som befinner seg i EES.

Tofts *et al.* har gitt en beskrivelse av et standard sett med parametere og symboler som benyttes i estimeringen av farmakokinetiske parametere ved dynamisk kontrastforsterket MRI [27]. Disse kan overføres til DCE-CT.

I den generelle farmakokinetiske modellen finnes det tre grunnleggende parametere som er med på å beskrive farmakokinetikken; overføringskonstanten K^{trans} , ratekonstanten k_{ep} , og volumfraksjonen v_e . K^{trans} kvantifiserer overføringen av kontrastmiddel mellom blodplasma og EES. Det er en volumoverføringskonstant som beskriver overføringsraten per enhetsvolum og har enhet min^{-1} . Dersom enhetsvolumet er et tomrom uten celler (det vil si enhetsvolumet er lik EES), ville denne konstanten også beskrive utvaskingen av kontrastmiddel fra enhetsvolumet til blodplasma. Som beskrevet tidligere antas det at enhetsvolumet også inneholder en andel celler. v_e er lik volumet av EES per enhetsvolum, og celletettheten i enhetsvolumet kan tilnærmes med $1 - v_e$. K^{trans} og v_e kan relateres til vevets fysiologi, mens k_{ep} bestemmes indirekte via forholdet mellom K^{trans} og v_e :

$$k_{ep} = \frac{K^{trans}}{v_e} \quad (5)$$

k_{ep} er ratekonstanten mellom EES og blodplasma per volumfraksjon av EES og har enheten min^{-1} . Parameteren vil alltid være større enn K^{trans} .

Vevskonsentrasjonen i enhetsvolumet, C_t , kan uttrykkes ved hjelp av kontrastmiddelkonsentrasjonen i EES, C_e , og v_e :

$$C_t = v_e C_e \quad (6)$$

Dersom det antas at det ikke forekommer kontrastmiddelutveksling mellom enhetsvolumene, men kun mellom blodplasmareservoaret og enhetsvolumene, kan følgende transportligning settes opp for vevskonsentrasjonen i enhetsvolumet:

$$\frac{dC_t}{dt} = K^{trans} C_p - K^{trans} C_e \quad (7)$$

C_p er blodplasmakonsentrasjonen. Det forutsettes også at transporten av kontrastmiddel gjennom kapillærveggen kun skjer via passiv diffusjon og drives av konsentrasjonsforskjeller mellom blodplasma og EES. Ved hjelp av formel (5) og (6) kan formel (7) omskrives:

$$\frac{dC_t}{dt} = K^{trans} C_p - k_{ep} C_t \quad (8)$$

Formel (8) er en førsteordens inhomogen differensialligning som kan løses [28].

$$\frac{dC_t}{dt} + k_{ep} C_t = K^{trans} C_p$$

$$e^{k_{ep}t} \frac{dC_t}{dt} + e^{k_{ep}t} k_{ep} C_t = e^{k_{ep}t} K^{trans} C_p$$

$$(e^{k_{ep}t} C_t)' = e^{k_{ep}t} K^{trans} C_p$$

$$e^{k_{ep}t} C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(t') e^{k_{ep}t'} dt' + C$$

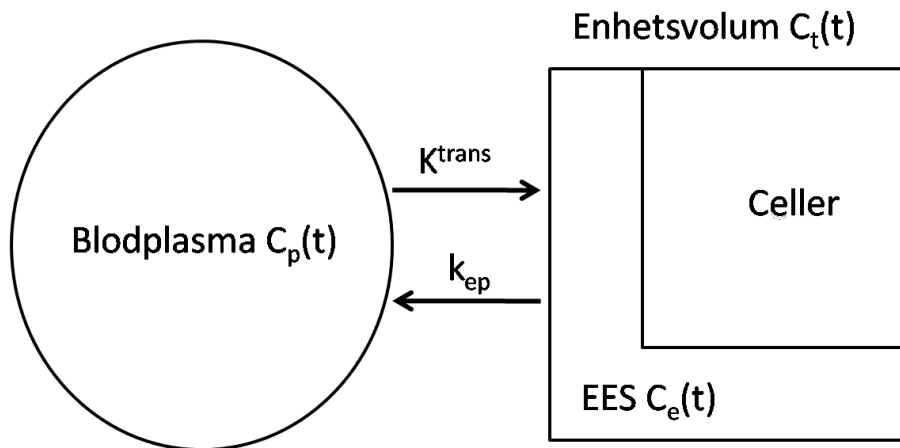
C er en integrasjonskonstant.

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(t') e^{-k_{ep}(t-t')} dt' + C e^{-k_{ep}t}$$

Med initialbetingelsene $C_p(0)=C_t(0)=0$ blir løsningen:

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(t') e^{-\frac{K^{trans}}{v_e}(t-t')} dt' \quad (9)$$

$C_t(t)$ beskrives av et integral, Tofts-integralet, og avhenger av K^{trans} , v_e og blodplasmakonsentrasjonen C_p . Kontrastforsterkningsdata fra det vaskulære systemet brukes altså til å beskrive kontrastforsterkningsforløpet i vevet. Dette bidrar til å korrigere for variasjoner i sentralsirkulasjonen. Som nevnt i kapittel 2.5 er kontrastmiddelkonsentrasjonen i et voxel proporsjonal med det målte CT-tallet. $C_t(t)$ og $C_p(t)$ måles i det samme bildet og er likt kalibrert. Det medfører at de beregnede TAC kan benyttes direkte i Tofts-integralet [29]. I figur 2.7-1 er den farmakokinetiske modellen illustrert.



Figur 2.7-1: Illustrasjon av den farmakokinetiske to-roms modellen. Det intravaskulære rommet og enhetsvolumet vises sammen med de definerte kontrastmiddelkonsentrasjonene $C_p(t)$, $C_t(t)$, $C_e(t)$, overføringsraten K^{trans} og ratekonstanten k_{ep} .

K^{trans} kan ha ulike fysiske tolkninger avhengig av forholdet mellom perfusjonen F (ml blod (gram vev) $^{-1}$ min $^{-1}$) og produktet av karpermeabilitet og det totale overflatearealet til kapillærveggene per masseenhets vev, PS (ml g $^{-1}$ min $^{-1}$). PS er et mål på kapillærveggenes lekkhet [29].

Dersom $PS \ll F$, det vil si at blodforsyningen til vevet er stor, kan K^{trans} tilnærmes med ρPS . ρ er tettheten til vevet med enhet g/ml. I dette tilfellet er transporten av kontrastmiddel fra blodplasma til EES begrenset av diffusjonen.

Dersom $PS \gg F$, det vil si at transporten av kontrastmiddel til vevet er utilstrekkelig, kan K^{trans} tilnærmes med $\rho F(1-hct)$. Hct er en forkortelse for hematocrit, og er lik den andelen av blodvolumet som utgjøres av blodcellene [30]. Siden perfusjon gjerne måles for hele blodet med blodplasma og blodceller, og blodplasmakonsentrasjonen benyttes i Tofts-integralet, må faktoren $(1-hct)$ multipliseres inn. Når $PS \gg F$ vil konsentrasjonene i arterieenden være større enn konsentrasjonen i vene-enden. Det vil si at en av betingelsene for modellen brytes.

Dersom PS er lik F , vil K_{trans} være lik $\rho EF(1-hct)$. Det er dermed et blandet perfusjon- og permeabilitet-begrenset regime. E er den såkalte ekstraksjonseffektiviteten. Den er et mål på andelen av kontrastmiddelet som er til stede i arterien som har evnen til å diffundere til EES, som faktisk blir overført til EES idet blodet passerer fra arteriene gjennom kapillærene og videre til venene.

Dette betyr at K_{trans} er en sammensatt parameter. Om den kvantifiserer perfusjon, permeabilitet eller begge egenskapene, er avhengig av betingelsene [8, 27, 29].

2.7.1 Transittid

Av formel (9) fremgår det at C_p er nødvendig som en input-funksjon for å kunne beregne vevskonsentrasjonen C_t . C_p måles ved hjelp av TAC i en arterie og er plassert et annet sted i bildesnippet enn området C_t måles over. Det vil si at ankomsten av kontrastmiddelet i vevet kan være forsinket relativt til ankomsten i arterien, altså at målestedet for C_p befinner seg oppstrøms i forhold til målstedet for C_t . For å ta hensyn til denne tidsforsinkelsen mellom C_p og C_t kan det innføres en transittid T_0 i Tofts-integralet [29]:

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(t'-T_0) e^{-\frac{K^{trans}}{v_e}(t-t')} dt' \quad (10)$$

3. Materiale og metoder

3.1 Pasientmateriale

Utgangspunktet for studien er DCE-CT-opptak hos en pasientgruppe med maligne lymfeknuter i hode/nakke-området og en kontrollgruppe med normale lymfeknuter til sammenligning. Kontrollgruppen består av pasienter med ikke-småcellet karsinom i lungene. For disse pasientene fantes ingen indikasjoner på metastaser i hode/nakke. I utgangspunktet foreligger dynamisk kontrastforsterkede serier for 27 pasienter og 20 kontroller. Pasientene er avbildet før start av behandlingen. De dynamiske opptakene er utført med en Lightspeed QX/i skanner (GE Medical systems). Rørstrømmen og rørspenningen er henholdsvis 200 mA og 120 kV_p. Eksponeringstiden for hver avbildning i den dynamiske serien er 1000 μ s og 819 μ s for henholdsvis pasientene og kontrollene. DCE-CT bildene er lagret i et filformat kalt Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM). I tillegg til voxeldata fra den enkelte avbildning, inneholder hver fil blant annet informasjon om pasienten, avbildningstidspunkt, CT-maskinens tekniske spesifikasjoner og andre tekniske innstillinger ved opptaket. I DICOM-filene ligger kun positive CT-tall lagret. Det vil si at CT-tall-skalaen er forskjøvet slik at luft har verdien 0 HU i CT-bildet, vann har verdien 1000 HU og så videre.

De dynamiske opptakene er utført umiddelbart etter en intravenøs injeksjon av 100 ml Omnipaque (Iohexol 300 mg I/ml) med en flytrate på 3 ml/s. Injeksjonen er utført med en automatisk injektor.

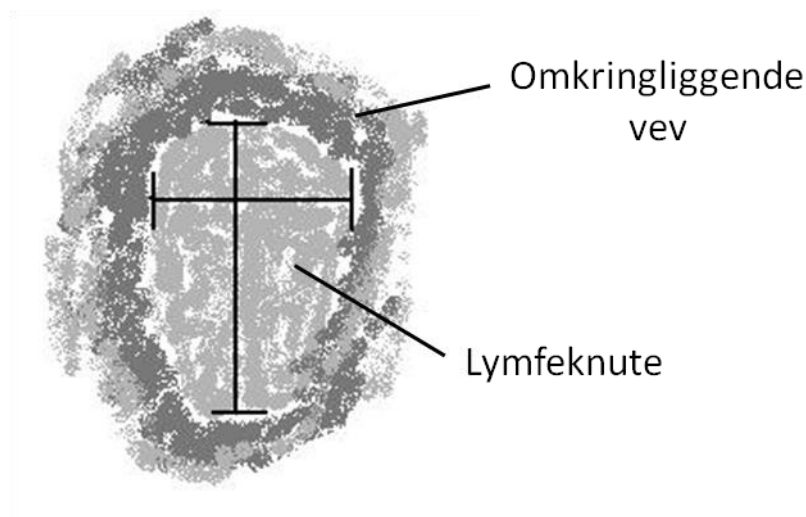
Det dynamiske opptaket består av 16 avbildninger over et tidsrom på ca 7 minutter etter injiseringen av kontrastmiddelet. Disse er tatt over kun ett snitt med snittykkelse 5.00 mm og 1.25 mm for henholdsvis pasientene og kontrollene, med matrisestørrelse på 512x512 voxler. Voxelbredden er 0.49 mm og 0.70 mm for henholdsvis pasientene og kontrollene. Det første bildet er tatt opp uten kontrastmiddel, og er benyttet som baseline kontrast for hver dynamiske serie. I den samlede gruppen av pasienter og kontroller veksler tidsintervallet mellom prekontrastbildet og det første postkontrastbildet mellom 8 og 10 sekunder. Fra og med andre til og med 13. avbildning i serien er tidsintervallet mellom etterfølgende avbildninger 10 sekunder. Mellom 13. og 14. avbildning er intervallet økt til ett minutt, og de to siste avbildningene, nummer 15 og 16, følger henholdsvis to minutter etter den foregående avbildningen. Avbildningstidspunktene er lest fra DICOM-filene, og en

tidsvektor for hver dynamiske serie er beregnet med opptakstidspunktet for prekontrast-bildet som referansepunkt. Her er tiden satt til $t=0$ min.

Informasjonen fra DICOM-filene for de respektive pasientene og kontrollene som er benyttet i dette studiet, er hentet ut ved hjelp av programmeringsspråket IDL (Interactive Data Language). IDL er også benyttet i databehandlingen, analysen og visualiseringen av CT-bildene. Se appendiks A for programprosedyrer.

3.2 Konturering av lymfeknuter

For å kunne utføre en analyse av de maligne og normale lymfeknutene må det hentes ut data fra de aktuelle områdene i bildene i det dynamiske opptaket. En radiolog (Trond Hagtvedt, Radiumhospitalet) har for hver pasient og kontroll markert en lymfeknute ved å tegne inn et trådkors som illustrert i figur 3.2-1.



Figur 3.2-1: En radiolog har markert lymfeknuter for pasientene og kontrollene ved hjelp av trådkors.

Den dynamiske serien er hentet fra en CT-undersøkelse der trådkors er tegnet inn enten i et eller flere bilder i den dynamiske serien, eller i et eller flere av de andre CT-bildene i undersøkelsen uten kontrastmiddelforsterkning. Ved å studere de aktuelle bildesnittene med trådkors visuelt, er lymfeknutene konturert manuelt i et av bildene fra den dynamiske serien ved å markere omrisset av strukturen. For å gjøre en så nøyaktig konturering som mulig, er CT-bildene blåst opp og bildekontrasten justert i den grad dette forbedret det visuelle inntrykket. Strukturer med trådkors er kun konturert dersom strukturene er identifiserbare i den dynamiske serien og trådkorset befinner seg i bildesnitt

med samme lokalisering i den longitudinale retningen som i den dynamiske serien eller i nabosnitt. For hver pasient og kontroll er det konturert en eller to lymfeknuter. Ved konturering av to strukturer er disse slått sammen og sett på som én struktur.

Koordinatene til en inntegnet kontur i bildesnittet er benyttet for alle bildene i den dynamiske serien. Det vil si at lymfeknuteomrisset har den samme plasseringen i alle bildene i den dynamiske serien, uavhengig av eventuell pasientbevegelse mellom avbildningene i opptaket.

3.3 Beregning av deskriptive parametere

I den deskriptive delen av studien ble rådata benyttet direkte til å sammenligne pasienter og kontroller. Det var ønskelig å se på kontrastopptaket i de respektive lymfeknutene over tid, både i form av TAC og AUC for hvert tidspunkt i den korresponderende tidsvektoren. For alle strukturene ble dette utført både i hvert voxel innenfor strukturen og også for hele strukturen sett under ett. Det er naturlig å anta at hvert voxel representerer et område i lymfeknuten med fysiologiske egenskaper unike for området. Ved å finne TAC og AUC for hvert voxel fås en romlig fordeling av de deskriptive parameterne som reflekterer eventuelle variasjoner i fysiologiske egenskaper gjennom strukturen. Ved å utføre de tilsvarende beregningene for den gjennomsnittlige kontrastmiddelforsterkningen i strukturen, fås parametere som er representative for strukturen sett på som ett helhetlig område med ett sett av fysiologiske egenskaper.

3.3.1 Helstruktur

I den såkalte helstrukturanalysen er kontrastopptaket over hele den aktuelle lymfeknuten sett på under ett. Gjennomsnittet av CT-tallene i alle voxlene innenfor det konturerte omrisset er beregnet for alle bildene i det dynamiske opptaket. Gjennomsnittet for prekontrastbildet er deretter subtrahert fra gjennomsnittet for alle postkontrastbildene i henhold til formel (3). De resulterende CT-tallene er plassert i en kontrastvektor, TAC_{middel} , som korresponderer med opptakstidspunktene i tidsvektoren. Negative CT-tall i kontrastvektoren, som kan skyldes pasientbevegelse eller statistiske variasjoner under opptaket, er satt til null for å redusere effekten av ufysiologiske data på resultatene. For å kunne sammenligne dette kontrastopptaket mellom kontrollene og pasientene er de respektive kontrastvektorene skiftet til samme referansepunkt i tid. Dette er et forsøk på til en viss grad å korrigere for at

kontrastmiddelet kan ankomme lymfeknuten hos pasientene og kontrollene ved ulike tider etter avbildningstidspunktet for prekontrastbildet. Kontrastvektorene er skiftet slik at kontrasten er null for tiden $t=0$ og øker ved neste tidspunkt, uavhengig av om kontrasten igjen er null ved senere tidspunkt. Dersom datapunktene for de laveste tidene representerer støy, og veksler mellom positive og negative verdier, er det en risiko for at det introduseres et for lite tidsskift gjennom metoden beskrevet ovenfor. Etter tidsforskyvningen av TAC_{middel} , som i praksis gjøres ved å modifisere tidsvektoren, interpoleres TAC_{middel} over en felles tidsvektor for alle pasientene og kontrollene slik at de respektive TAC'ene skal være sammenlignbare. Denne har konstant samplingsrate med et samplingspunkt hvert tiende sekund fra null til og med syv minutter.

Videre i den deskriptive beskrivelsen er arealet under TAC_{middel} beregnet i henhold til formel (4), og korresponderende vektor er kalt AUC_{middel} . Det er benyttet Riemann-sum som en tilnærming til integralet. AUC er satt til å være gjennomsnittet av høyre og venstre Riemann-sum med subintervaller gitt av tidspunktene i tidsvektoren.

3.3.2 Voxel

I voxelanalysen er det registrert TAC'er for hver enkelt voxel i de respektive lymfeknutene definert av den inntegnede konturen. Det er benyttet et glidende gjennomsnittsfiler før beregningen av TAC i den enkelte voxel. Filteret består av en kvadratisk kjerne med en bredde lik et oddetall voxler, der gjennomsnittet av de svarende CT-tallene er beregnet og erstatter CT-tallet i det midterste voxelet. Hensikten med filtreringen er å redusere støy i bildet. Den romlige oppløsningen reduseres tilsvarende, men dette avhenger av størrelsen på glattefilteret. Et gjennomsnittsfiler virker som et lavpassfilter siden det eliminerer kanter og plutselige forandringer i gråtone. Filteret eliminerer piksler som er urepresentative for sine omgivelser. Siden støy generelt har et større romlig frekvensspektrum enn normale bildekomponenter, kan et lavpassfilter være effektivt for å redusere støy [31]. Pikkelsbredden er henholdsvis 0.49 og 0.70 mm for pasientene og kontrollene. Bredden på filteret er derfor satt til henholdsvis fem og tre voxler for å få en så lik transversal størrelse på filteret som mulig mellom pasienter og kontroller. Det vil si at glattefilterets størrelse er henholdsvis 6.00 og 4.4 mm² for pasientene og kontrollene. Dette er vurdert til å gi en tilstrekkelig oppløsning. Denne prosedyren er også utført for voxlene som danner grensen mellom strukturen og vevet rundt.

Kontrastmatriser er beregnet ved å subtrahere det filtrerte prekontrastbildet fra de filtrerte postkontrastbildene voxel for voxel i den aktuelle strukturen. For hvert voxel i den konturerte strukturen er det altså generert en vektor, TAC_{voxel} . Negative CT-tall som skyldes støy eller for eksempel oppstår i voxler i grensesjiktet mellom ulike typer vev som følge av bevegelse, er satt til null for å redusere effekten av ufysiologiske data på resultatene. For hver TAC_{voxel} i respektive lymfeknuter er det introdusert et tidsskift lik tidsskiftet beregnet i helstrukturanalysen ovenfor. De resulterende TAC_{voxel} er interpolert over en felles tidssvektor identisk med vektoren benyttet i helstrukturanalysen. AUC_{voxel} er deretter beregnet for alle voxler i de respektive tumorene og lymfeknutene i henhold til formel (4).

3.4 Beregning av farmakokinetiske parametere

I den farmakokinetiske analysen er det tatt utgangspunkt i formel (10) i kapittel 2.7.1. Integralet beskriver forløpet av kontrastmiddelkonsentrasjonen $C_t(t)$ i et enhetsvolum bestående av celler og EES som angitt av Tofts modell. I normalt vev kan blodvolumet utgjøre kun en liten andel av det totale vevsvolumet [32]. I dette studiet er for enkelthets skyld bidraget fra kontrastmiddel i det vaskulære volumet til den totale kontrastmiddelkonsentrasjonen i enhetsvolumet ansett som neglisjerbart. Denne tilnærmingen er tidligere benyttet av blant annet Tofts og Kermode [25].

En TAC i en lymfeknute og i en arterie i snittet, henholdsvis $TAC_{\text{middel/voxel}}$ og TAC_{arterie} , hentes ut av datamaterialet og brukes som input i den farmakokinetiske modellen. Som i den deskriptive beskrivelsen settes negative CT-tall til null. TAC_{arterie} representerer blodplasmakonsentrasjonen, C_p , og er kalt arteriefunksjonen. En ytterligere beskrivelse av arteriefunksjonen er gitt i kapittel 3.4.4. Det gjøres en kurvetilpasning til $TAC_{\text{middel/voxel}}$ som representerer $C_t(t)$, og i denne kurvetilpasningen estimeres de farmakokinetiske parameterne K^{trans} , v_e og T_0 som best beskriver kontrastforsterkningsforløpet i lymfeknuten. Som i den deskriptive beskrivelsen blir metoden anvendt på hvert voxel i hver lymfeknute og på hver lymfeknute sett på som en enkel struktur.

3.4.1 Kurvetilpasning

TAC_{arterie} og $TAC_{\text{middel/voxel}}$ er interpolert over en tidsvektor med 100 samplingspunkt med konstant samplingsrate over den totale opptakstiden på 7 minutter. Dette bidrar til lik vektning over hele kontrastvektoren ved kurvetilpasningen. For arteriefunksjonen er det innført et

tidsskift som representerer transittiden T_0 . Dersom T_0 er negativ vil arteriefunksjonen forskyves mot lavere verdier på tidsskalaen. I teorien betyr dette at målestedet for arteriefunksjonen ligger nedstrøms for området vevskontrasten måles over. Tilsvarende vil en positiv T_0 -verdi medføre en forskyvning av arteriefunksjonen mot høyere verdier på tidsskalaen, noe som i teorien betyr at arteriefunksjonen ligger oppstrøms for vevskontrastens målested.

Siden arteriefunksjonen er representert numerisk med en TAC og ikke med et analytisk uttrykk, må Tofts-integralet i formel (10) løses numerisk. For å tilpasse Tofts-integralet til datapunktene i den interpolerte $TAC_{\text{middel/voxel}}$ benyttes ikke-lineær regresjon. Craig Markwardt har utviklet en IDL-algoritme rundt Levenberg-Marquardt teknikken der det gjøres en minste kvadraters tilpasning til datapunktene [33]. Modellen som skal tilpasses, i dette tilfellet Tofts-integralet, suppleres av brukeren. For å tilpasse modellen til de observerte dataene reguleres et sett med parametere med hensikten å minimalisere summen av kvadratet av avvikene mellom datapunktene og de beregnede punktene i den tilpassede modellen. Denne summen er gitt ved formel (11).

$$s = \sum_{i=1}^n W_i (TAC(t_i) - f(t_i, par))^2 \quad (11)$$

$f(t_i, par)$ er funksjonsverdien til modellen, par angir vektoren med settet av de estimerte parametere og W_i angir vektingen av hvert residual. Hvert residual er vektet med den inverse av standardavviket til det korresponderende datapunktet i $TAC_{\text{middel/voxel}}$.

Levenberg-Marquardt-algoritmen krever en antatt utgangsverdi (utgangsgjett) på parametere som tilpasses i den ikke-lineære regresjonen. For hver iterasjon erstattes parameterverdiene med nye estimater og summen av kvadratet av avvikene beregnes på nytt. Algoritmen tillater at øvre og nedre grenser settes på parametere for å begrense hvilke verdier de kan anta. K^{trans} er begrenset til positive verdier, og v_e er tilatt å variere mellom 0 og 1. T_0 er satt til å variere fritt. Det betyr at arterien ikke er begrenset til å være kun oppstrøms for den aktuelle lymfeknuten, men kan også befinne seg nedstrøms. Et konvergeringskriterie bestemmer når iterasjonene skal avsluttes. Dette skjer da den relative reduksjonen i s er mindre enn eller lik en gitt verdi. I enkelte tilfeller konvergerer algoritmen kun dersom utgangsgjettet på parametere befinner seg i nærheten av de endelige verdiene som gir en god tilpasning av modellen til datapunktene. Ved inkonvergens stopper algoritmen etter et maksimalt antall iterasjoner. I denne studien er dette antallet satt til 100. Algoritmen returnerer funksjonsverdiene for den tilpassede modellen, de endelige estimerte

parameterverdiene som minimerer s og et heltall som angir om den ikke-lineære regresjonen var vellykket eller ikke og hva som eventuelt gikk galt.

k_{ep} beregnes fra de estimerte verdiene for K^{trans} og v_e i henhold til formel (5).

For å vurdere kvaliteten på kurvetilpasningene benyttes kvadratet av Pearsons korrelasjonskoeffisient, r^2 , mellom datapunktene og korresponderende funksjonsverdier. r^2 sier hvor stor andel av variasjonene i TAC som kan forklares av modellen. Den matematiske definisjonen er [34]:

$$r^2 = \frac{S_{f(t,par)}^2}{S_{TAC(t)}^2} \quad (12)$$

S^2 er kovariansen og er definert som:

$$S_{TAC(t)}^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (TAC(t_i) - \overline{TAC(t)})^2 \quad (13)$$

$\overline{TAC(t)}$ er gjennomsnittet av verdiene i TAC. r måler styrken på den lineære assosiasjonen mellom verdiene i TAC og funksjonsverdiene. Dersom disse verdiene plottes mot hverandre i et todimensjonalt diagram, vil punktene ved et perfekt lineært forhold, det vil si $r=1$, ligge på en rett linje som passerer gjennom origo og ha stigningstall 1. Da er $r^2=1$, og all variasjonen i TAC forklares av det lineære forholdet mellom TAC og funksjonsverdiene. For enkelhets skyld er kvadratet av Pearsons korrelasjonskoeffisient, r^2 , betegnet *korrelasjonskoeffisienten* i resten av oppgaven.

3.4.2 Helstruktur

I den såkalte helstrukturanalysen er det som i den deskriptive beskrivelsen gjort en samlet analyse over lymfeknuten for hver pasient og kontroll. Kurvetilpasningen til TAC_{middel} er gjennomført som beskrevet i kapittel 3.4.1. For hver maligne og normale lymfeknute er derfor ett parameterestimat beregnet for henholdsvis K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 . Disse fire parameterestimater beskriver den gjennomsnittlige fysiologien i den aktuelle lymfeknuten.

3.4.3 Voxel

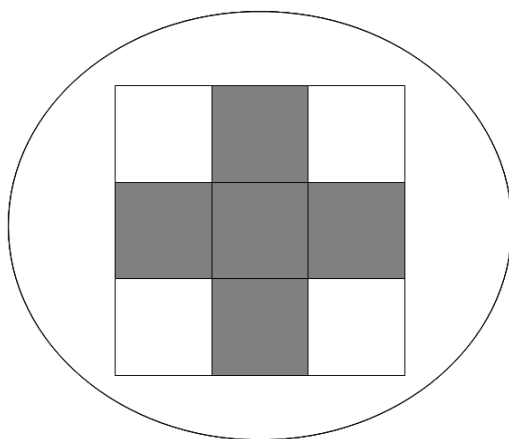
Som i den deskriptive beskrivelsen er det registrert TAC'er (glattet med et glidende gjennomsnittsfiler) for hvert enkelt voxel i de respektive lymfeknutene. Hvert voxel anses som et enhetsvolum med tilhørende parameterestimater som beskriver den lokale

fysiologien. Parameterne estimeres gjennom kurvetilpasningen av Tofts-integralet til datapunktene i TAC_{voxel} som beskrevet i kapittel 3.4.1.

3.4.4 Arteriefunksjonen

I den farmakokinetiske analysen benyttes blodplasmakonsentrasjonen, TAC_{arterie} , i dette studiet kalt arteriefunksjonen, som beskriver kontrastforløpet i det vaskulære systemet, sammen med $TAC_{\text{middel/voxel}}$ til å finne farmakokinetiske parametere for det aktuelle området (formel (10)). Arteriefunksjonen er en TAC over en arterie i det snittet den dynamiske serien er tatt opp i. For å minimalisere partiell volumeffekt beregnes arteriefunksjonen i en stor arterie i stedet for den antageligvis mindre arterien som forsyner lymfeknuten.

Det er markert et kors bestående av 5 voxler innenfor arterien, og gjennomsnittet av de korresponderende CT-tallene er beregnet. Den gjennomsnittlige TAC'en over voxlene representert av korset er deretter beregnet i henhold til formel (3) og representerer arteriefunksjonen. For å minimere partiell volumeffekt for arteriefunksjonen er et kors valgt i stedet for et kvadrat med bredde lik tre voxler (figur 3.4-1). I hvilken grad partiell volumeffekt vil forekomme, avhenger av voxlenes størrelse relativt til arteriens størrelse og form. En eventuell partiell volumeffekt vil antageligvis kunne bidra til å redusere arteriefunksjonens initielle stigning og maksimumspunkt.



Figur 3.4-1: I figuren vises et gråfarget kors bestående av fem voxler som benyttes til å beregne arteriefunksjonen. Ellipsen representerer en arterie, og figuren illustrerer hvordan voxlene i det inntegnede kvadratets hjørner er mest utsatt for partiell volumeffekt.

TAC for flere arterier er hentet ut for hver pasient og kontroll. I et forsøk på å maksimere r^2 for kurvetilpasningen i den farmakokinetiske analysen, er den TAC med størst initieell helningsvinkel og høyt maksimalpunkt valgt. Det er naturlig å tro at den TAC med

hurtigst og størst kontrastoppladning best representerer blodplasma-reservoaret som forsyner det aktuelle enhetsvolumet med kontrastmiddel.

Det er gjort tre modifiseringer på TAC for den valgte arterien. Det er tatt hensyn til pasientenes hct ved å skalere de beregnede datapunktene. Deretter er alle punkter med negative CT-tall satt til null. For flere av pasientene og kontrollene er større deler av TAC for utvalgte arterie preget av støy, antageligvis som følge av pasientbevegelse. Det er derfor til slutt gjort en kurvetilpasning.

Korreksjon for hematokrit

Kontrastmiddelet som benyttes ved dynamisk CT vil kun okkupere den delen av blodet som ikke består av celler, det vil si blodplasma. Dette innebærer at det er kontrastmiddel-konsentrasjonen i blodplasma som driver den passive transporten fra det intravaskulære rommet til EES. Arteriefunksjonen er målt og beregnet over et område som inkluderer hele blodet, både blodplasma og blodceller. For å finne den faktiske plasmakonsentrasjonen multipliseres arteriefunksjonen med en faktor som tar hensyn til hct:

$$C_p = \frac{C_b}{1 - hct} \quad (14)$$

For hver pasient og kontroll er en eksplisitt verdi for hct hentet ut fra pasientjournalen. Det er benyttet hct-verdier fra blodprøven som er datert nærmest datoen for det dynamiske opptaket.

Kurvetilpasning

Tofts og Kermode har utledet arteriefunksjonen teoretisk og vist at den faller biekspontielt [25]. Utledningen forutsetter at kontrastmiddelet er jevnt fordelt i blodplasma. Dette innebærer at perfusjonen må være stor nok til å forhindre en lokal senkning i plasmakonsentrasjonen på grunn av lekkasje til EES.

Det er i denne studien gjort en kurvetilpasning til TAC fra og med kurvens maksimumspunkt med en kurve som faller biekspontielt. Punktene frem til og med maksimumspunktet i TAC er beholdt, og den tilpassede kurven er tvunget til passere gjennom maksimumspunktet. I følge Tofts-integralet i formel (10) benyttes arealet under arteriefunksjonen i den ikke-lineære regresjonen. Arealet utgjøres i størst grad av punktene etter maksimal kontrastforsterkning. Uttrykket for den biekspontielle funksjonen som er tilpasset datapunktene i TAC i den utvalgte arterien er gitt ved:

$$Ae^{-bx} + Ce^{-dx} \quad (15)$$

Leddene Ae^{-bx} og Ce^{-dx} representerer henholdsvis en rask og treg komponent i arterie-funksjonens henfall. A og C er konstanter, mens b og d er ratekonstanter. Ratekonstanten b kan tenkes å beskrive fordelingsfasen, og d utskilling via nyrene [35]. Kurvetilpasningen er utført med den samme IDL-algoritmen som er beskrevet i kapittel 3.4.1 i den farmakokinetiske analysen. Parameterne A, b, C og d estimeres gjennom iterasjonene i den ikke-lineære regresjonen, og er i IDL-koden begrenset til å være positive. Ved beregning av s i formel (11), det vil si summen av kvadratet av avvikene mellom datapunktene og funksjonsverdiene, har hvert residual samme vektning. Maks antall iterasjoner er satt til 100.

3.5 Logistisk regresjon

Litteraturen for dette kapitlet er hentet fra Peat og Barton og Devor [36, 37], der det ikke er henvist til annen litteratur.

Både i den deskriptive beskrivelsen og den farmakokinetiske analysen beregnes et sett med parametere for hver pasient og kontroll. For å kunne benytte en parameter til å skille mellom malign og normal lymfeknute, må det eksistere en signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene. En observert effekt kalles statistisk signifikant dersom effekten er så stor at den sjelden oppstår tilfeldig som følge av statistiske fluktuasjoner [34]. Logistisk regresjon er benyttet til å teste for statistisk signifikante forskjeller mellom pasientene og kontrollene for en gitt parameter.

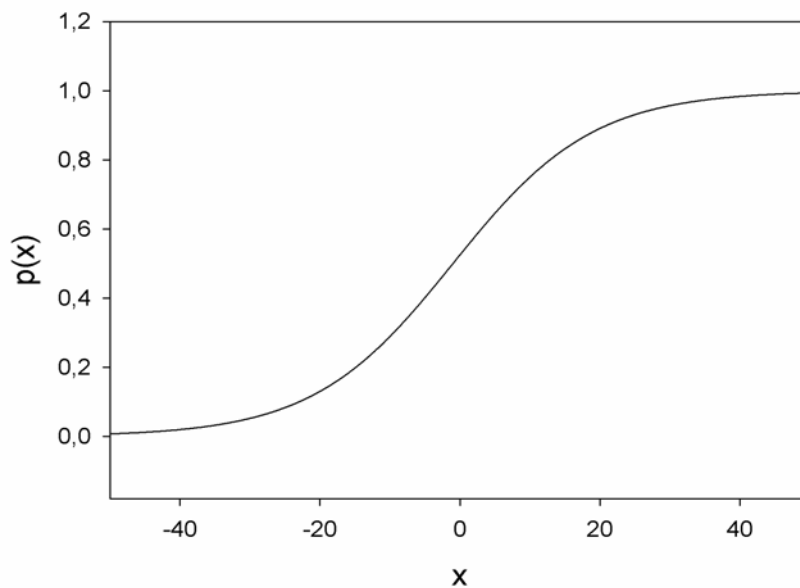
Regresjon er en teknikk som brukes til å predikere en avhengig variabel fra en eller flere uavhengige variable. Dersom den avhengige variabelen y er dikotom, det vil si at den antar en av to mulige verdier, kan logistisk regresjon benyttes. Anta at de to mulige verdiene er 0 og 1 og korresponderer med henholdsvis positive og negative funn. La p angi sannsynligheten for $y=1$, $p=P(y=1)$. Sannsynligheten p vil avhenge av den uavhengige variabelen x, og kan representeres med logit-funksjonen:

$$p(x) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}} \quad (16)$$

Sannsynligheten $p(x)$ avhenger altså av en lineær funksjon $\beta_0 + \beta_1 x$, der x kan variere mellom pluss og minus uendelig. Konstantene β_1 og β_0 kalles henholdsvis regresjonskoeffisienten og skjæringskoeffisienten. Sannsynligheten for positivt funn avhenger av fortegnet på β_1 . Dersom $\beta_1 < 0$, avtar sannsynligheten for positivt funn, $p(x)$, med økende verdi på den

uavhengige variabelen x . Dersom $\beta_1 > 0$, øker $p(x)$ med økende verdi på x . Dersom absoluttverdien av β_1 er stor, vil x ha en stor påvirkning på $p(x)$ og omvendt vil x ved en lav absoluttverdi av β_1 ha en liten påvirkning på $p(x)$. I figur 3.5-1 vises et eksempel på en logit-funksjon med $\beta_0 = \beta_1 = 0.1$.

Bruk av logistisk regresjon til å teste for signifikans krever ikke at utvalgene er normalfordelte og heller ikke at de har lik kovarians. Metoden antas dermed ikke å være følsom for uteliggere, det vil si verdier som faller utenfor det helhetlige mønsteret i utvalget.



Figur 3.5-1: Logit-funksjonen $p(x)$ der regresjonskoeffisienten $\beta_1 > 0$. $p(x)$ angir sannsynligheten for positivt funn, $P(y=1)$, og øker i dette tilfellet med økende verdi på den uavhengige variabelen x . $\beta_0 = \beta_1 = 0.1$.

3.5.1 Anvendelse av logistisk regresjon

I dette studiet er logistisk regresjon benyttet for å teste om to utvalg er statistisk signifikant forskjellige. Den dikotome variabelen y settes til henholdsvis 1 og 0 for de respektive pasientene og kontrollene. Den logistiske regresjonen utføres for kun én uavhengig variabel av gangen. For eksempel testes det for en signifikant forskjell mellom utvalgene av parameterestimer av K^{trans} for pasientene og kontrollene.

Tilpasningen av funksjonen i formel (16) til datapunktene gjør at β_0 og β_1 estimeres. Modellen gir sannsynligheten $p(x)$ for at en lymfeknute er malign når parameteren har verdi x for den aktuelle lymfeknuten. β_0 og β_1 estimeres ved å maksimere den partielle log-

likelihood ved hjelp av en iterativ prosedyre. Dette er en statistisk metode som brukes for å tilpasse en statistisk modell til datapunkter, og gir estimater for modellens parametere, i dette studiet β_0 og β_1 .

En IDL-algoritme utviklet av Erlend Kristoffer Frivold Andersen er benyttet for å utføre den logistiske regresjonen. I tillegg til å returnere estimater for β_0 og β_1 , returnerer rutinen også en p-verdi. I rutinen testes nullhypotesen $H_0: \beta_1=0$. I denne hypotesen hevdes at sannsynligheten for at en lymfeknute er malign, $p(x)$, ikke er avhengig av verdien på den uavhengige variabelen. Den resulterende p-verdien brukes til å avgjøre om H_0 skal forkastes. I så fall er parameteren signifikant forskjellig mellom gruppene og viser følgelig et potensial til å skille mellom de to utvalgene. I denne studien defineres de to utvalgene som signifikant forskjellig dersom p-verdien er mindre enn 0.05. P-verdien bestemmes ved hjelp av Walds test [38]. I denne testen beregnes parameteren z gitt i formel (17).

$$z_{\beta_1} = \frac{\beta_1}{S(\beta_1)} \quad (17)$$

β_1 er den estimerte regresjonskoeffisienten og $S(\beta_1)$ det korresponderende estimerte standardavviket. z følger normalfordelingen med gjennomsnitt 0 og standardavvik 1. Den tosidete p-verdien beregnes som i formel (18).

$$p\text{-verdi} = 2P(z \geq |z_{\beta_1}|) \quad (18)$$

3.6 Holm-Bonferroni-prosedyren

Litteraturen for dette kapitlet er hentet fra Altman og Holm [39, 40].

I dette studiet benyttes p-verdien fra den logistiske regresjonen til å avgjøre om det for en gitt parameter finnes en signifikant forskjell mellom parameterestimaterne for henholdsvis pasientene og kontrollene. P-verdien benyttes til å avgjøre om nullhypotesen skal forkastes eller ikke ved å sammenligne med et på forhånd bestemt signifikansnivå, i dette studiet 0.05.

Ved bruk av p-verdi kan det gjøres to feil, disse er kalt henholdsvis Type I og Type II feil. Ved en Type I feil forkastes nullhypotesen når nullhypotesen faktisk er sann. Dette er altså et "falsk positivt" resultat. Ved en Type II feil beholdes nullhypotesen når den ikke er sann. Dette kalles et "falsk negativt" resultat.

Hypotesetestingen utføres gjerne for et sett av parametere. Ofte vil disse parameterne ha en tilknytning til hverandre, men behandles allikevel separat ved hypotesetestingen. Dersom de korresponderende resultatene sammen brukes til å gi et generelt inntrykk, oppstår et multippelt statistisk inferensproblem. Ved multippel testing der detaljproblemene burde testes simultant, men allikevel blir behandlet som uavhengige, er det en mulighet for at forekomsten av Type I feil øker. Holm-Bonferroni-prosedyren er en multippel-test-prosedyre som beskytter mot denne type feil. I denne prosedyren gjøres dette ved å senke p-verdien som skiller mellom signifikans og ikke-signifikans for å kompensere for antall hypotesetester som utføres.

Anta at det finnes n nullhypoteser som testes etter et signifikansnivå α . Testene sorteres etter korresponderende p-verdi med den minste p-verdien først og den største sist. Den første p-verdien sammenlignes med α/n . Dersom p-verdien er mindre enn α/n forkastes korresponderende nullhypotese. I motsatt tilfelle aksepteres nullhypotesen sammen med alle de andre resterende nullhypotesene. Ved første alternativ, det vil si forkasting av nullhypotesen, sammenlignes den neste p-verdien i den sorterte rekken, som nå er den minste gjenværende p-verdien, med $\alpha/(n-1)$. Faktoren $n-1$ er antall hypoteser som er igjen etter at den første er forkastet. Den korresponderende nullhypotesen forkastes dersom den aktuelle p-verdien er mindre enn $\alpha/(n-1)$ og neste p-verdi i den sorterte rekken sammenlignes med $\alpha/(n-2)$. Dersom den aktuelle p-verdien er større enn $\alpha/(n-1)$ forkastes nullhypotesen og alle de andre gjenværende hypotesene. Ved akseptering av en nullhypotese vil altså også alle de andre gjenværende nullhypotesene aksepteres, og prosedyren være avsluttet. Dersom ingen nullhypotese aksepteres, gjentas steget ovenfor inntil alle hypotesene er forkastet.

I dette studiet benyttes Holm-Bonferroni-prosedyren både ved hypotesetesting for de deskriptive og de farmakokinetiske parameterne. Jo flere avhengige tester som utføres, jo større sannsynlighet er det for å få statistisk signifikans mellom pasientene og kontrollene for minst én av parameterne som det testes for. Ved Holm-Bonferroni-prosedyren vil sannsynligheten for Type I feil avta med økende n . Samtidig blir prosedyren mer konservativ, og det blir vanskeligere å avdekke sanne forskjeller, det vil si at sannsynligheten for Type II feil øker.

4. Resultater

4.1 Ekskluderte og inkluderte pasienter og kontroller

Fem pasienter og seks kontroller er ekskludert fra studien.

For én av pasientene er trådkorset tegnet inn i et snitt med stor longitudinell avstand til det snittet den dynamisk kontrastforsterkede serien er tatt opp i, mens det for to pasienter er kun syv opptak i den dynamiske serien og ingen inntegnede trådkors. Hos den fjerde ekskluderte pasienten er den avleste tidsoppløsningen for det dynamiske opptaket avvikende fra tidsoppløsningen i de andre pasientenes opptak. Hos den siste ekskluderte pasienten er bildekvaliteten svært dårlig.

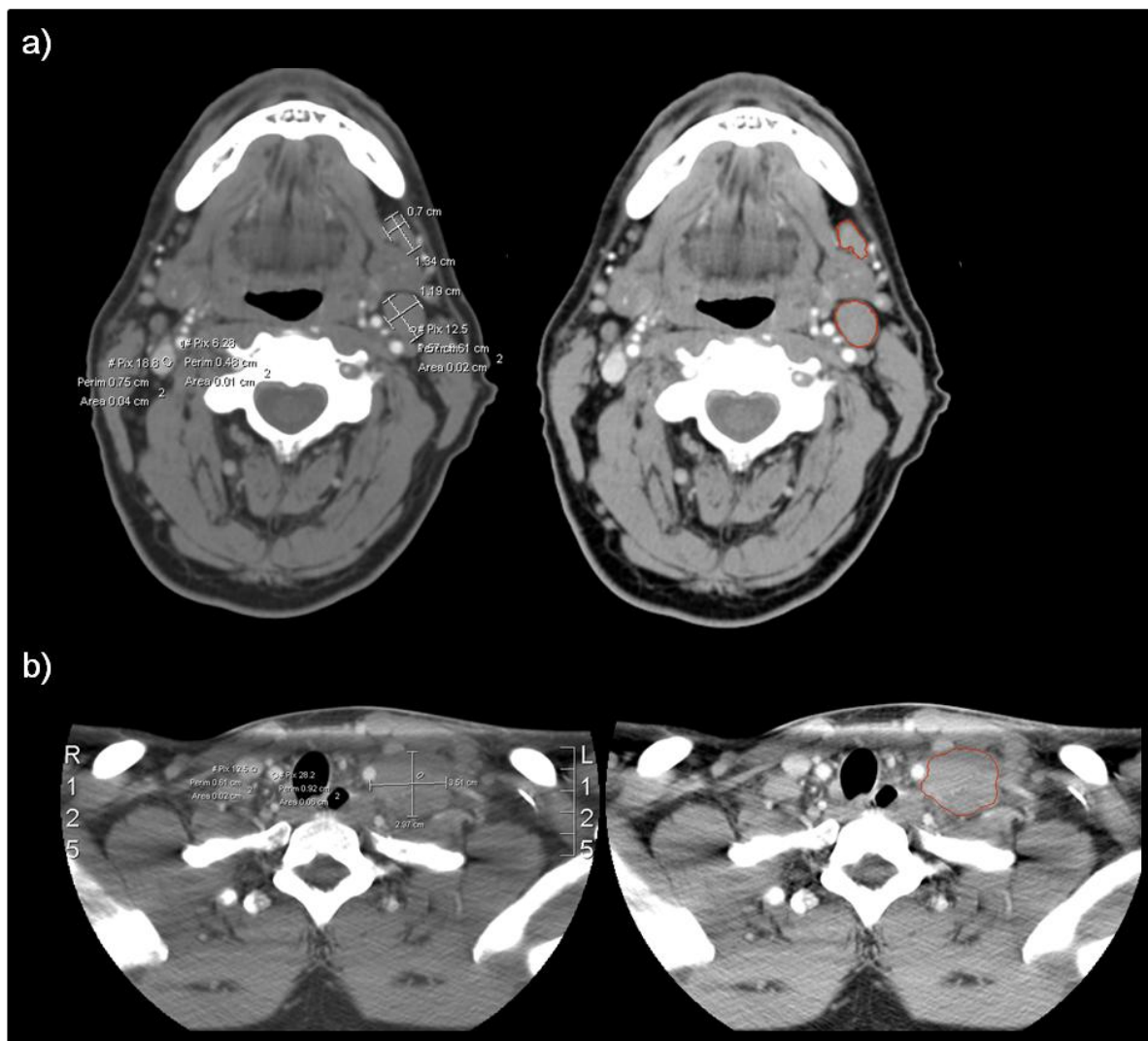
For tre av kontrollene er det ikke funnet noe kontrastforsterket dynamisk opptak i CT-undersøkelsen, og det er mye pasientbevegelse i opptaket hos to andre kontroller. Hos den sjette ekskluderte kontrollen mangler de to siste bildene i den dynamiske serien. Disse seks kontrollene er derfor ekskludert fra studiet.

Totalt er 22 pasienter og 14 kontroller inkludert i studiet. Henholdsvis 11 og 10 pasienter har Hodgkin og non-Hodgkin lymfom. For én av pasientene er undergruppe ikke oppgitt.

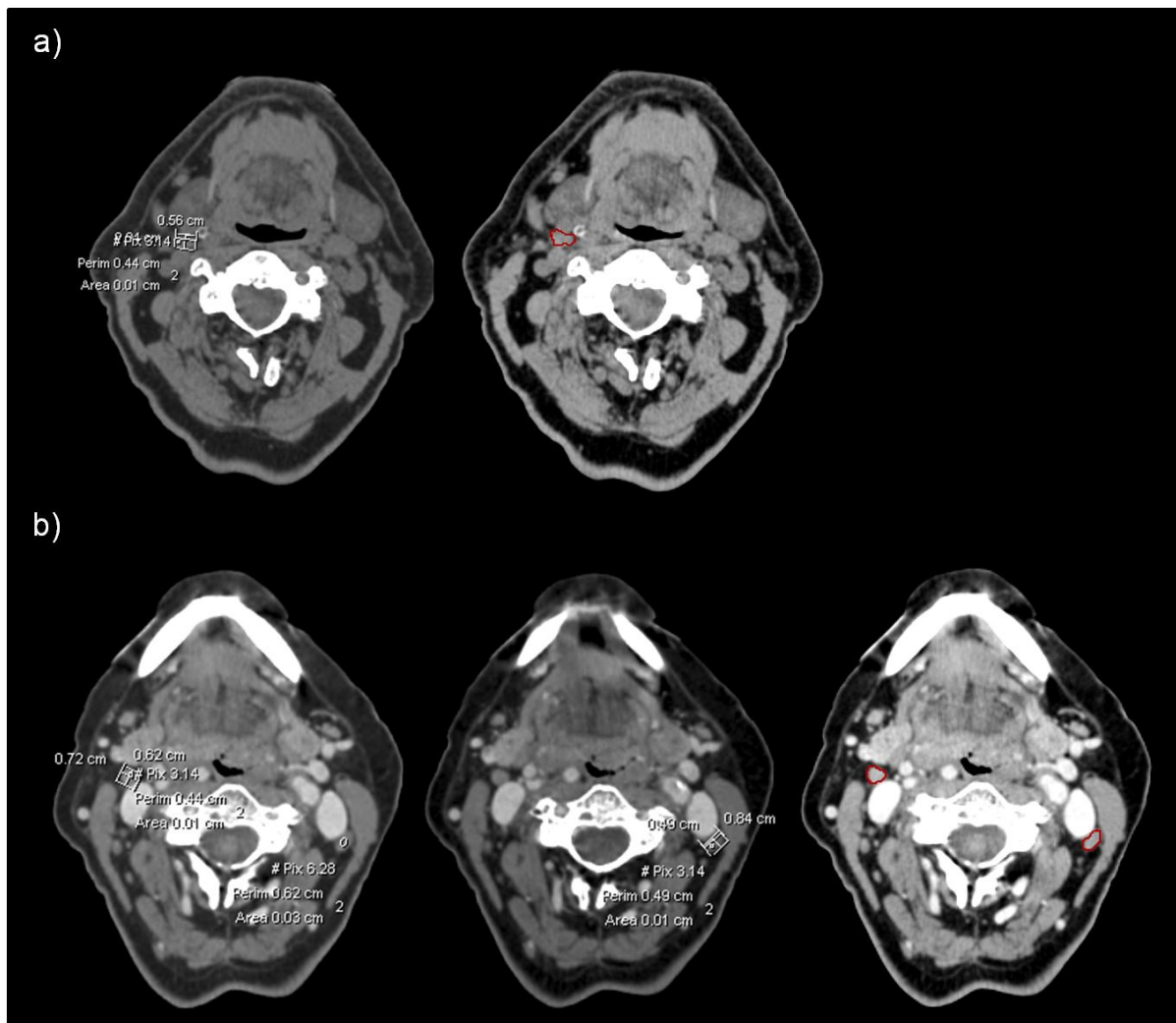
4.2 Konturering av lymfeknuter

Eksempler på trådkors gitt av radiolog og korresponderende inntegnede konturer for dette prosjektet er vist for pasient 1 og 14 i figur 4.2-1. I figur 4.2-2 er tilsvarende vist for normale lymfeknuter i kontroll 1 og 5.

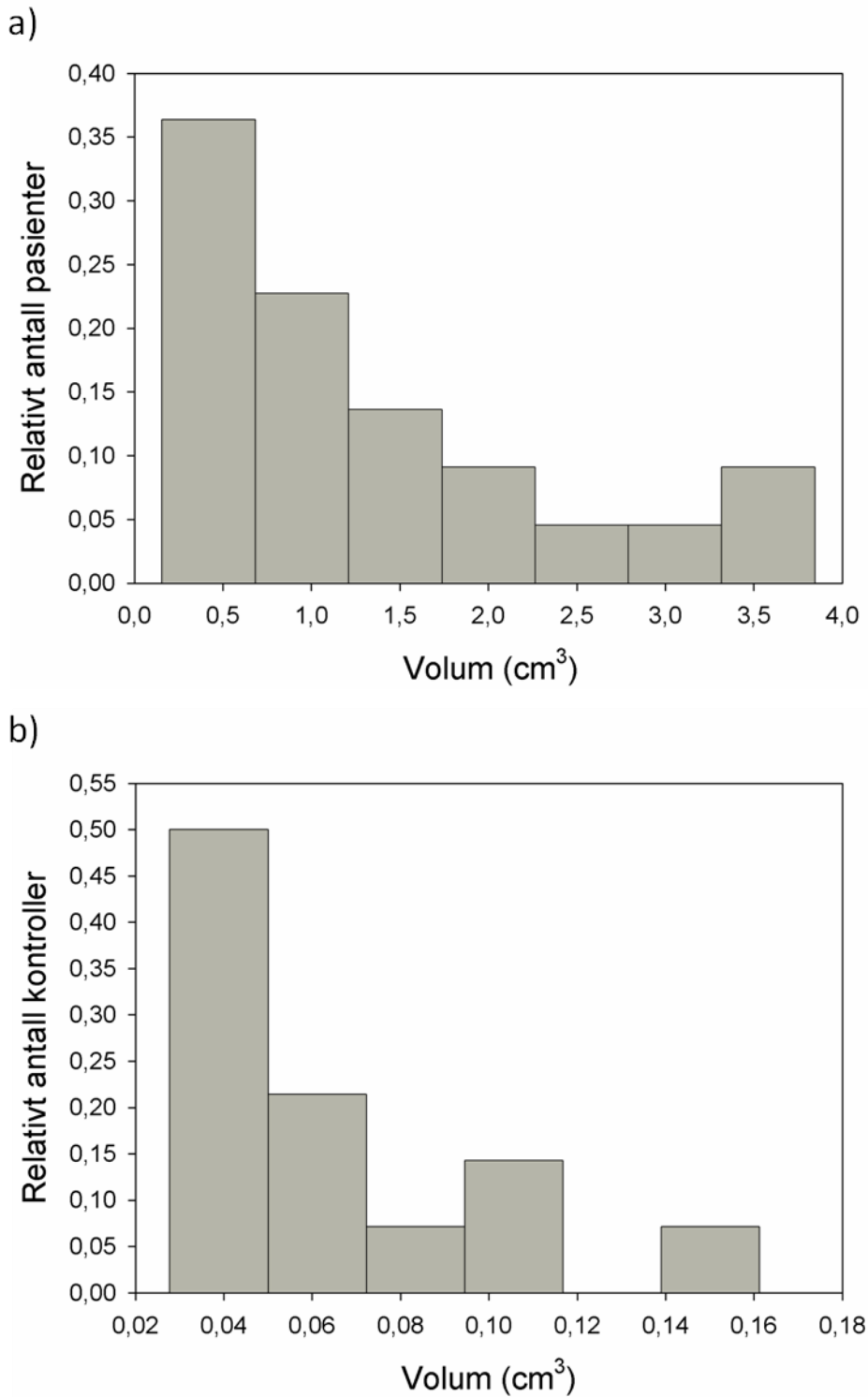
Et histogram over pasientenes og kontrollenes lymfeknutevolum er vist i figur 4.2-3. For pasienter og kontroller med to konturerte strukturer, er strukturene slått sammen og det totale volumet inkludert i histogrammet. Volumene er beregnet ut ifra de manuelt inntegnede konturene. Det fremkommer at de maligne lymfeknutene i gjennomsnitt er betraktelig større enn de normale lymfeknutene. Omtrent 60 % av pasientene har et lymfeknutevolum på inntil 1.2 cm^3 , og omtrent 70 % av kontrollene har et lymfeknutevolum på inntil 0.072 cm^3 . For både pasient- og kontrollgruppen har fordelingen størst intensitet for små volum og en hale mot større verdier. Det største maligne og normale lymfeknutevolumet er henholdsvis 4.1 cm^3 og 0.15 cm^3 .



Figur 4.2-1: Definert trådkors (venstre) og korresponderende inntegnet kontur (høyre) for a) pasient 1 og b) pasient 14. Konturene er vist i rødt.



Figur 4.2-2: Definert trådkors (venstre) og korresponderende inntegnet kontur (høyre) for a) kontroll 1 og b) kontroll 5. Konturene er vist i rødt.

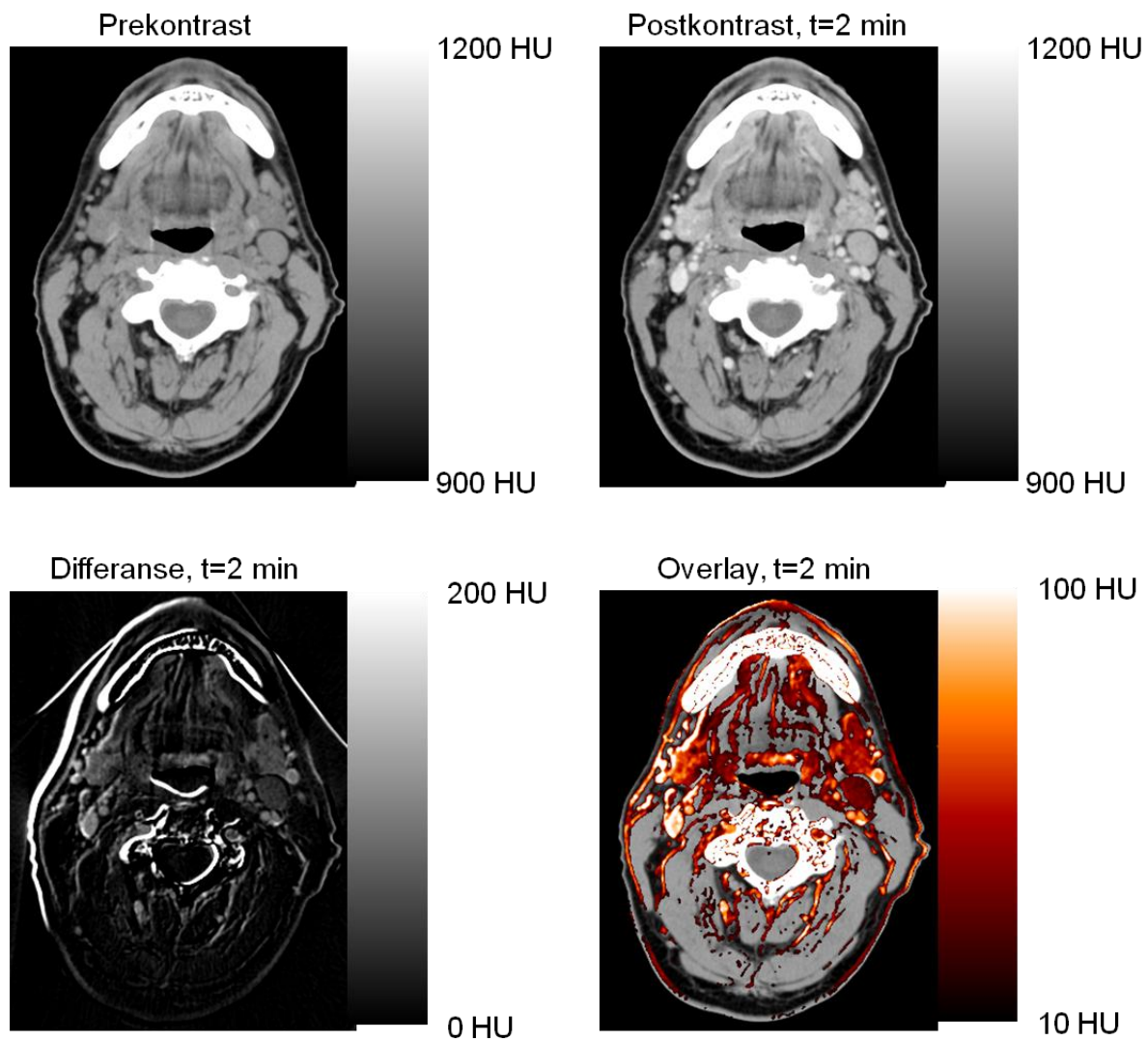


Figur 4.2-3: Histogram over a) pasientenes og b) kontrollenes lymfeknutevolum.

4.3 Fremstilling av bilder i det dynamiske opptaket

Øverst i figur 4.3-1 vises prekontrastbildet og postkontrastbildet ved tiden $t=2$ min for pasient 1. Kontrastforsterkede områder har høyere intensitet i postkontrastbildet. Dette kan enkelt observeres i arteriene og venene, men er mindre tydelig for annet vev der maksimal kontrastforsterkning er lavere enn i blodbanen. Kontrastbildet ved $t=2$ min, merket differanse, nederst til venstre i figuren er differansen mellom postkontrastbildet ved $t=2$ min og prekontrastbildet. I kontrastbildet ses enklere kontrastforsterkningen i vev utenfor arteriene og venene.

Det observeres en rand med høy intensitet langs pasientens ytterkontur. Ved kjevebeinet øverst i bildet og ved nakkevirkelen og luftrøret omtrent midt i bildet, observeres det samme. Dette skyldes pasientbevegelse under opptaket, i dette tilfellet fra prekontrast- til postkontrastbildet. I figuren vises også et overlay-bilde, der kontrasten er vist med rød fargeskala over prekontrastbildet. Områder med luft er eliminert ved å utelukke voxler med CT-tall lavere enn 800 HU. Kontrastbildet er lett medianfiltrert for å bedre det visuelle inntrykket før det er fremstilt i rødt overlay. I tillegg er minimal kontrastforsterkning satt til 10 HU for ytterligere å redusere støy i bildet. Voxler med kontrast større enn 100 HU er satt til 100 HU og vises som hvite i bildet. I både kontrastbildet og overlay-bildet er all negativ kontrast satt til null for å redusere støy i bildet siden dette er ufysiologisk kontrast. Til tross for disse tiltakene observeres fortsatt støy i bildene, spesielt i kontrastbildet.



Figur 4.3-1: Øverst vises prekontrastbilledet og postkontrastbilledet ved tiden $t=2$ min for pasient 1. Nederst vises det beregnede kontrastbilledet kalt differanse. Til høyre er kontrasten vist i rødt overlay over prekontrastbilledet.

4.4 TAC over enkeltvoxler

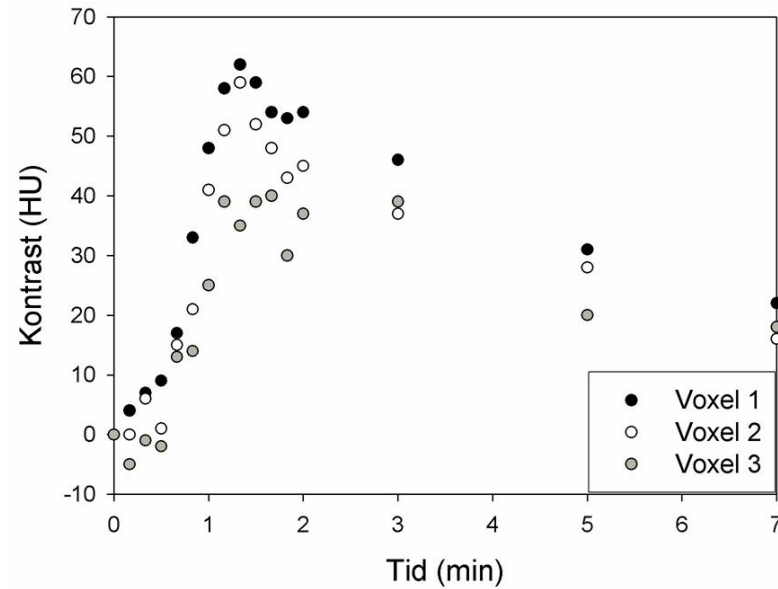
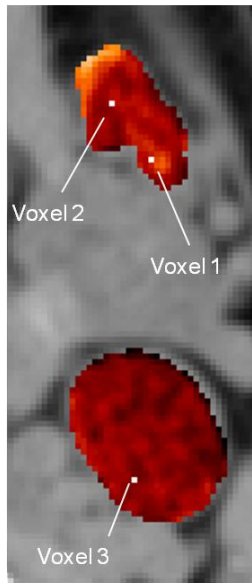
Til høyre i figur 4.4-1a) er TAC for tre voxler innenfor de to konturerte lymfeknutene hos pasient 1 plottet. Disse kurvene representerer datapunktene beregnet uten prosessering av bildene i det dynamiske opptaket. Til venstre i figuren er kontrastforsterkningen i lymfeknutene 2 min etter kontrastmiddelinjeksjonen lagt over prekontrastbildet. Lysere rødfarge i dette overlay-bildet indikerer større kontrastforsterkning. De tre voxlenes plassering er markert med hvitt.

I overlay-bildet observeres en mer homogen og lavere kontrastforsterkning i lymfeknuten nederst i bildet enn for den andre lymfeknuten. Dette reflekteres også i plottet til høyre der voxel 3 har gjennomsnittlig lavere kontrastforsterkning enn voxel 1 og 2. For alle tre voxlene er kontrastforsterkningen størst omkring 1.5 min etter kontrastmiddelinjeksjonen. TAC'ene har en bratt helning frem til toppunktet og avtar deretter med en lavere absolutt rate. Siden plottene representerer ubehandlede data er det naturlig at de reflekterer noe støy som følge av statistiske fluktuasjoner og også bevegelse. Dette er spesielt fremtredende for voxel 3. For dette voxlet observeres også negativ kontrastforsterkning for lave tidspunkt.

I figur 4.4-2a) er tilsvarende vist for kontroll 8. Til venstre er kontrastforsterkningen i lymfeknuten ved tiden $t=2$ min vist i rødt overlay. Kontrastforsterkingen er heterogen over lymfeknuten. TAC for voxel 1 og 2 markert med hvitt i overlay-bildet, er plottet til høyre i figuren. Kontrastforsterkningen er maksimal ved 1.5- 2 min etter kontrastmiddelinjeksjonen. Begge TAC'ene inneholder støy. Ved sammenligning med kontrastforsterkningen i voxlene i pasient 1 figur 4.4-1a) utviser voxlene i figur 4.4-2a) en rundere intensitetstopp med langsommere utvasking. Den maksimale intensiteten er også større.

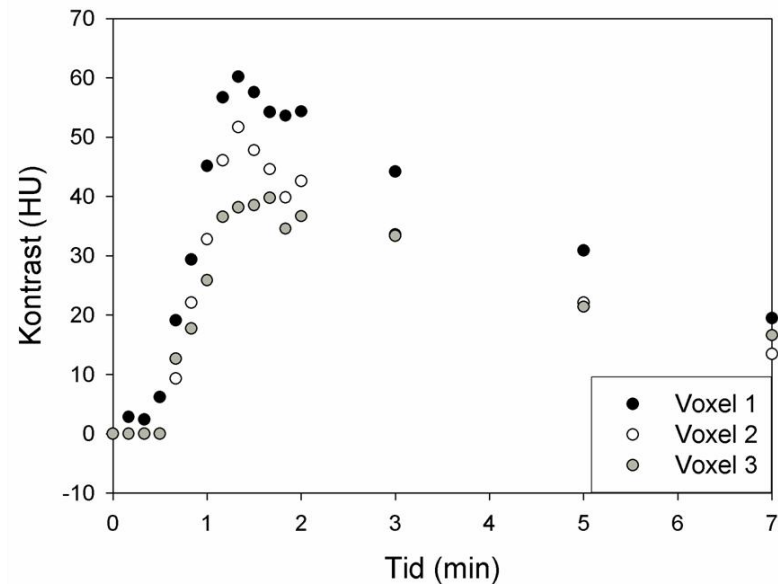
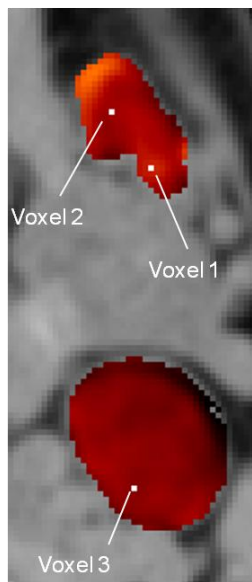
I henholdsvis figur 4.4-1b) og 4.4-2b) er TAC for de samme voxlene vist for pasient 1 og kontroll 8 sammen med de svarende overlay-bildene etter glidende gjennomsnittsfiltrering av bildene i det dynamiske opptaket. All negativ kontrast i TAC'ene er satt til null. Effekten av filtreringen vises i det røde overlay ved at de romlige variasjonene i intensiteten er redusert. TAC'ene synes også å være mindre støypeget, spesielt i pasient 1.

a)



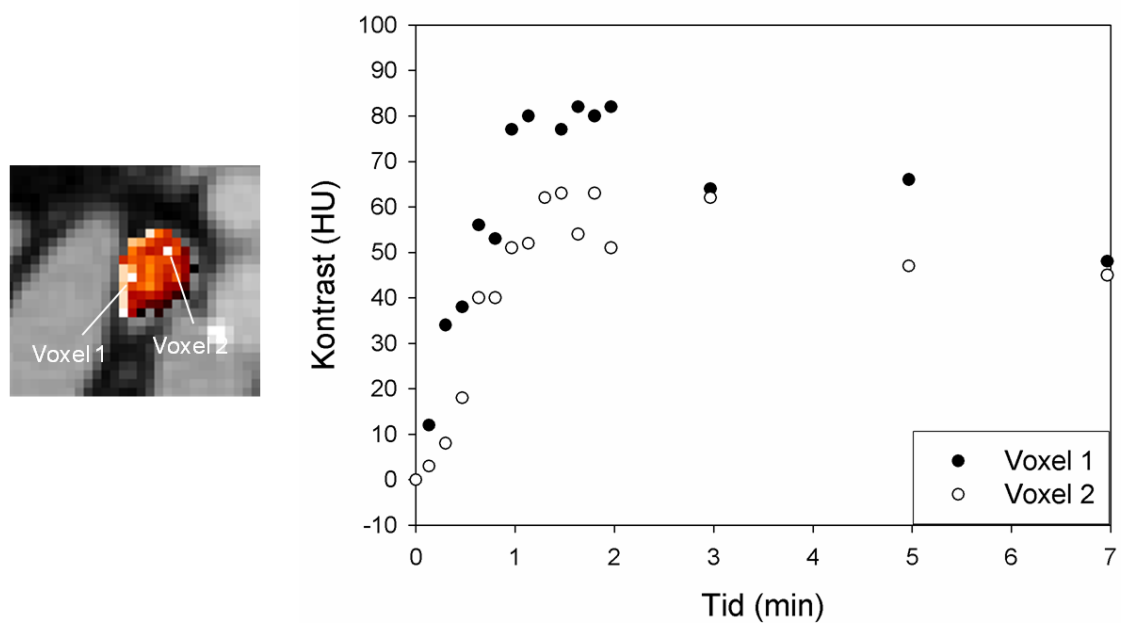
Filtrering
Negativ kontrast = 0

b)



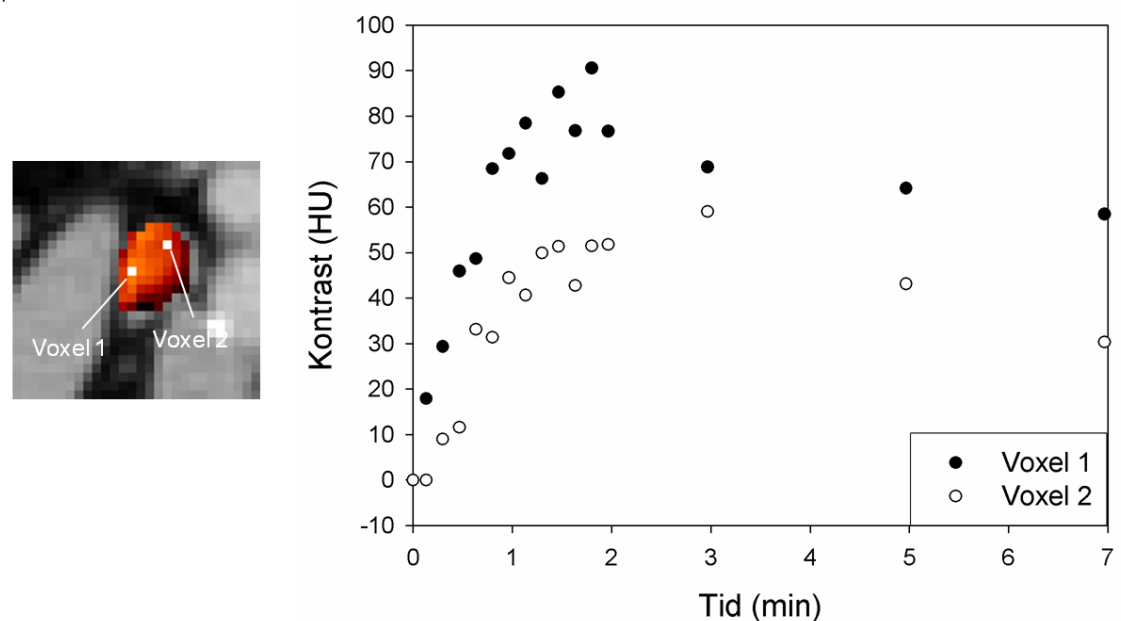
Figur 4.4-1: a) Til høyre vises TAC uten filtrering av bildene i det dynamiske opptaket for henholdsvis voxel 1, 2 og 3 i de to konturerte lymfeknutene i pasient 1. Kontrastforsterkningen i lymfeknutene ved 2 min etter kontrastmiddelinjeksjonen er vist med rødt overlay over prekontrastbildet og øker med lysere farge. b) Det tilsvarende overlay-bildet og TAC'er vises etter glidende filtrering av bildene i det dynamiske opptaket.

a)



↓
Filtrering
Negativ kontrast = 0

b)



Figur 4.4-2: a) Til høyre vises TAC uten filtrering av bildene i det dynamiske opptaket for henholdsvis voxel 1 og 2 i den konturerte lymfeknuten i kontroll 8. Kontrastforsterkningen i lymfeknuten ved 2 min etter kontrastmiddelinjeksjonen er vist med rødt overlay over prekontrastbildet og øker med lysere farge. b) Det tilsvarende overlay-bildet og TAC'er vises etter glidende filtrering av bildene i det dynamiske opptaket.

4.4.1 Overlay-bilder

I henholdsvis figur 4.4-3a) og b) vises kontrastforsterkning i pasient 1 og 2 ved 0 sek, 30 sek, 50 sek, 1.5 min, 3 min og 5 min. De konturerte lymfeknutene er markert med hvite omriss. Kontrasten lades raskere opp i lymfeknuten i pasient 2 enn i lymfeknutene i pasient 1. Ved 30 sek etter kontrastmiddelinjeksjonen observeres knapt noen kontrastforsterkning i de to konturerte lymfeknutene i pasient 1, mens deler av lymfeknuten i pasient 2 viser en lav kontrastforsterkning. I begge pasientene vises den store og tidlige kontrastforsterkningen i arteriene som små hvite områder med høy intensitet. Denne forsterkningen avtar etter hvert med tiden på grunn av diffusjon av kontrastmiddel til omkringliggende vev og utskilling via nyrene. Dette er spesielt tydelig 3 og 5 min etter kontrastmiddelinjeksjon.

For lymfeknutene i pasient 1 finnes en intensitetstopp ved 1.5 min og markant redusert kontrastforsterkning ved 5 min. Den største av de to lymfeknutene har lavere og mer homogen intensitet enn den minste lymfeknuten. Dette reflekteres i opptakskurvene for enkeltvoxlene i de samme lymfeknutene i figur 4.4-1. Kurvenes helningsrate korresponderer med den observerte kontrastmiddelutvaskingen i figur 4.4-3a).

Hos pasient 2 er kontrasten nokså homogen over både tid og rom med en rand med større intensitet nede til venstre i lymfeknuten. I tillegg observeres det en kraftig kontrastoppladning inntil strukturomrisset for $t=1.5, 3$ og 5 min. Dette kan være fysiologisk kontrastforsterkning, men kan også skyldes pasientbevegelse som kan føre til stor kontrast i vevsoverganger.

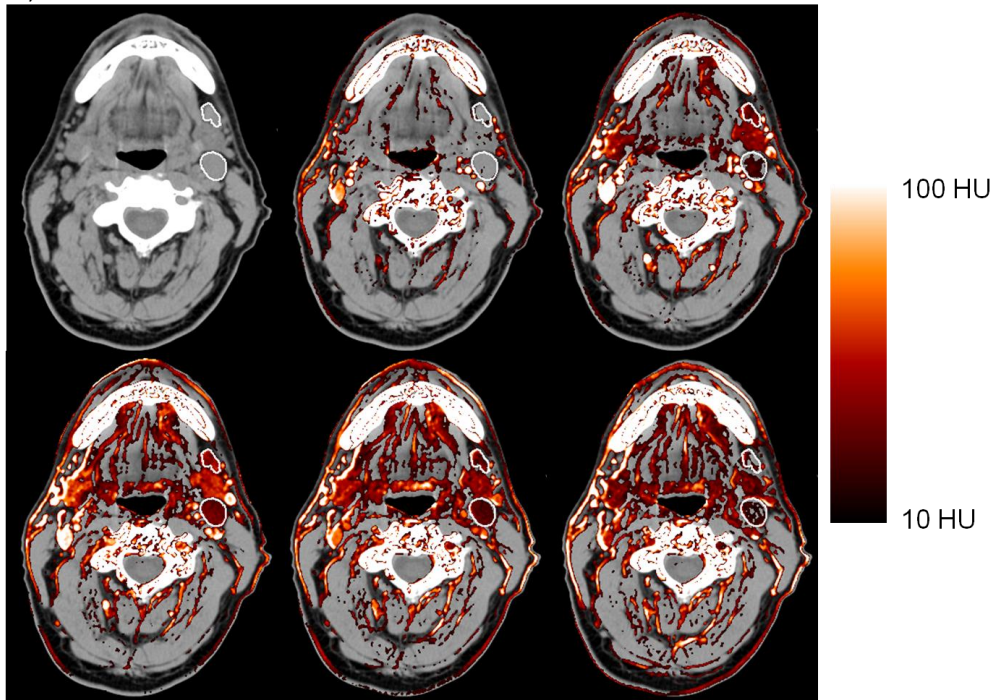
I figur 4.4-4a) og b) vises tilsvarende overlay-bilder for kontroll 5 og 8. Det viser seg at de dynamiske opptakene for kontrollene gjennomsnittlig inneholder mer støy enn opptakene for pasientene. Den nedre grensen for overlay-bildene er derfor satt til 20 HU. Den maksimale grensen er satt til 110 HU.

I kontroll 5 finnes områder i lymfeknuten til høyre i bildesnippet uten kontrastforsterkning i overlay-bildene. Dette innebærer at kontrastforsterkning i deler av lymfeknuten er maks 20 HU. Lymfeknuten til venstre i bildesnippet lader kontrasten raskere enn lymfeknuten til høyre i bildet, men ingen kontrast er synlig før ved 50 sek. Kontrastforsterkningen er også større, og det observeres en bred stripe med høy intensitet til venstre i lymfeknuten. Dette vises spesielt ved 1.5 og 3 min. Ved 5 min har intensiteten i lymfeknuten avtatt noe.

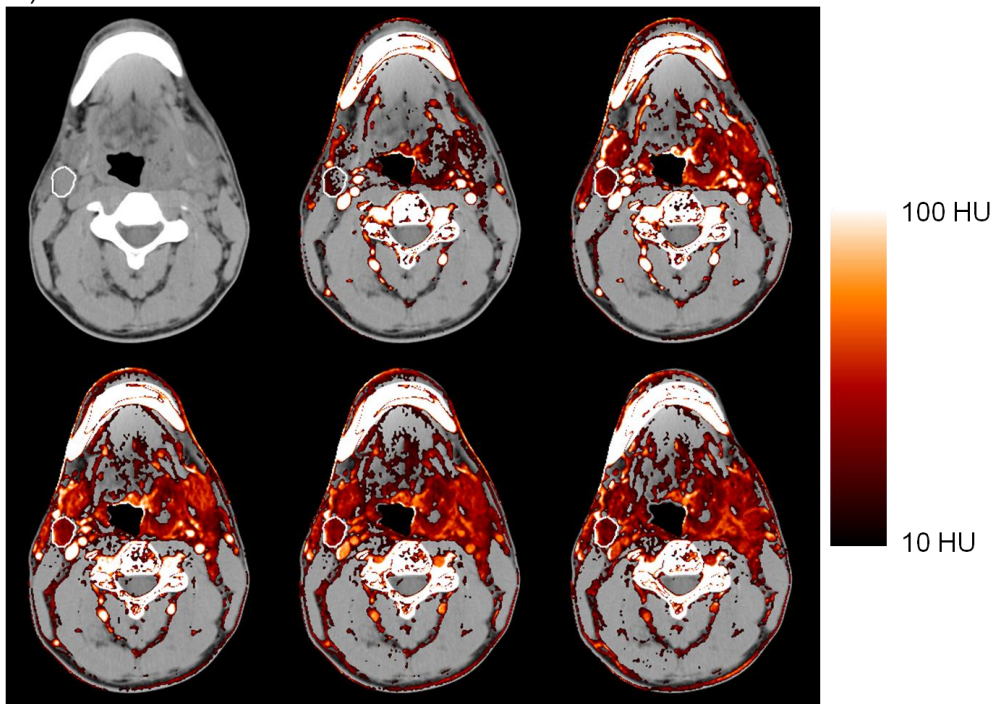
I kontroll 8 i figur 4.5-2b) vises kontrastforsterkning i en del av lymfeknuten allerede ved 30 sek. Dette viser at den konturerte lymfeknuten i kontroll 8 lader kontrastmiddelet

raskere enn lymfeknutene i kontroll 5. Gjennomsnittlig øker intensiteten i kontroll 8 frem til 1.5 min og har avtatt igjen ved 3 min. Intensiteten er størst mot senter av lymfeknuten.

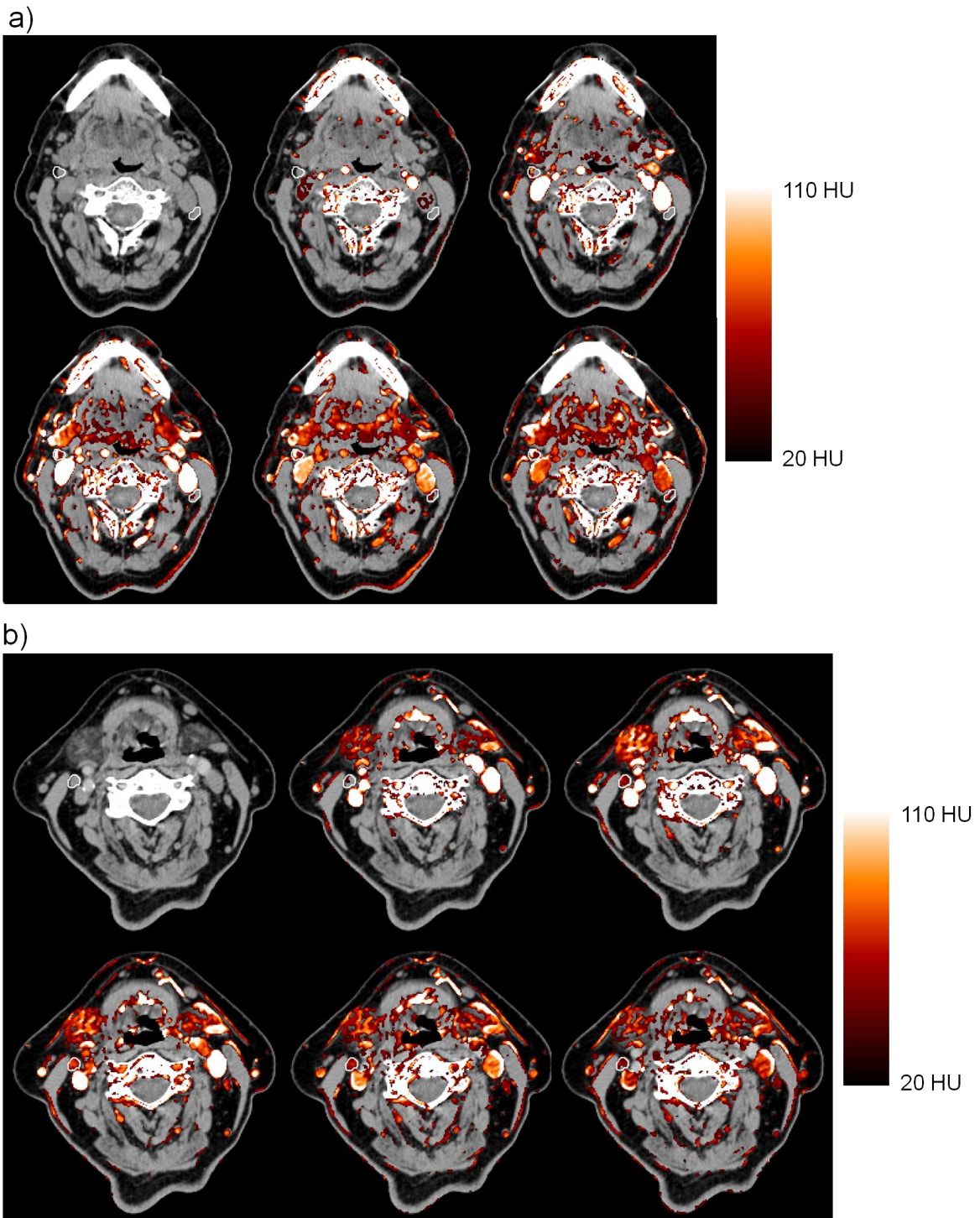
a)



b)



Figur 4.4-3: Overlay-bilder fra den dynamisk kontrastforsterkede serien for a) pasient 1 og b) pasient 2 ved tidspunktene 0 sek, 30 sek, 50 sek, 1.5 min, 3 min og 5 min etter kontrastmiddelinjeksjonen. Beinstrukturer er hvite i det bakenforliggende prekontrastbildet. Lymfeknutene er markert med hvite omriss.



Figur 4.4-4: Overlay-bilder fra den dynamisk kontrastforsterkede serien for a) kontroll 5 og b) kontroll 8 ved tidspunktene 0 sek, 30 sek, 50 sek, 1.5 min, 3 min og 5 min etter kontrastmiddelinjeksjonen. Beinstrukturer er hvite i det bakenforliggende prekontrastbildet. Lymfeknutene er markert med hvite omriss.

4.5 TAC - Beregnede parametere

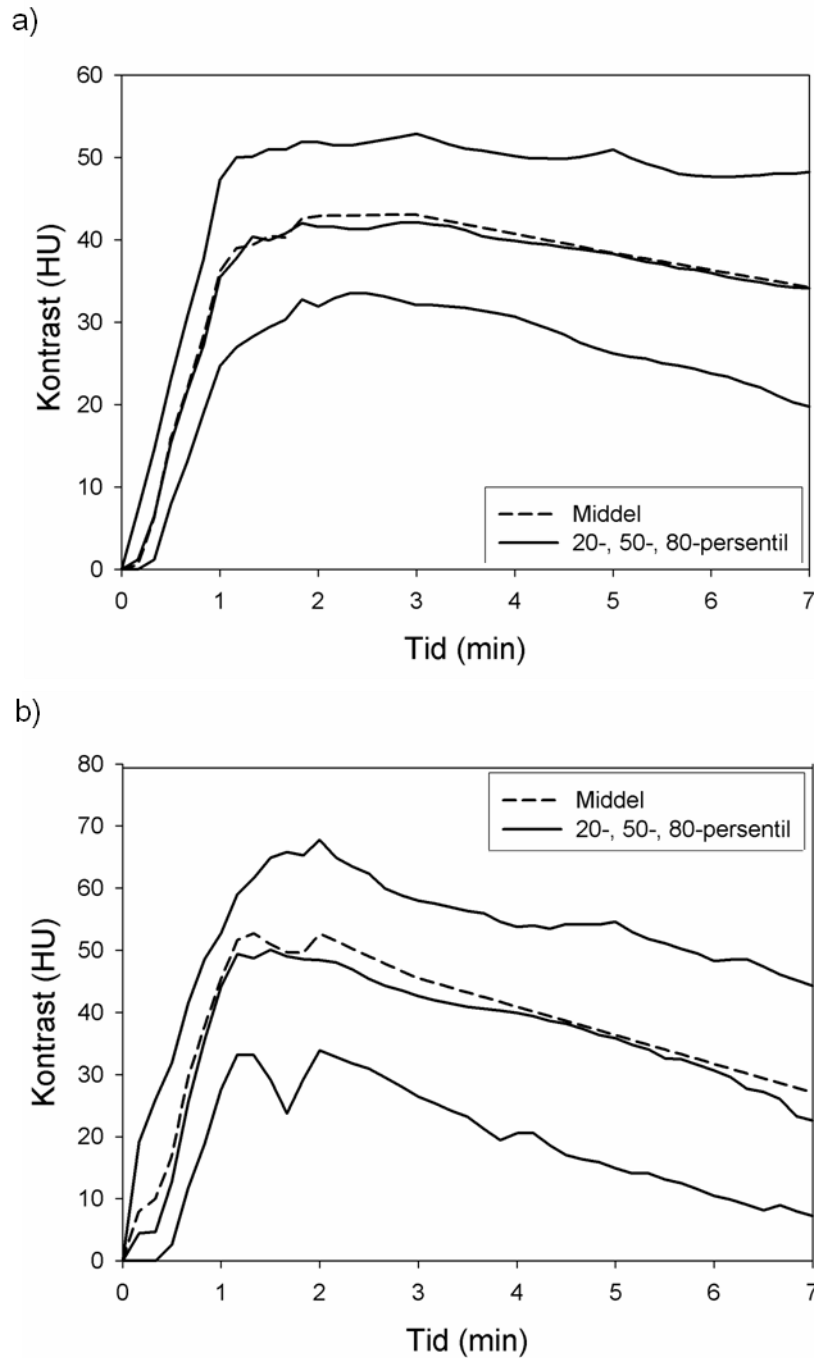
Kontrastmiddelforsterkningen i de respektive normale og maligne lymfeknutene er beregnet i form av en TAC for hvert voxel, TAC_{voxel} , innenfor strukturen og en TAC over strukturen sett under ett, TAC_{middel} . Før beregningen av TAC`ene for enkeltvoxlene, er det anvendt et glidende glattefilter over strukturen. I appendiks B er det gitt et utvalg av parameterne for hver pasient og kontroll.

4.5.1 TAC for en pasient/kontroll

Ved å ta utgangspunkt i TAC_{voxel} kan fordelingen av kontrastforsterkningen over lymfeknuten studeres. For alle tidspunkt finnes det altså en mengde med antall elementer lik antall voxler i lymfeknuten. Ved å beregne persentiler av en slik mengde, kan fordelingen av kontrastforsterkningen over lymfeknuten studeres ved ethvert tidspunkt. Anta at elementene i en vilkårlig mengde sorteres fra minst til størst verdi. Verdien som p prosent av elementene befinner seg under kalles p-persentilen. For eksempel vil 20 % av elementene ha en verdi lavere enn 20-persentilen. Medianen i en fordeling er lik fordelings 50-persentil [34].

I figur 4.5-1a) er 20-, 50- og 80-persentilene i pasient 4 plottet mot tid etter kontrastmiddelinjeksjon. For alle persentilene er det en relativt jevn stigning i kontrast frem til ca. 1 min. Deretter reduseres stigningen og kontrastopptaket når et maksimum ved 2-3 min. For senere tidspunkt avtar kontrasten med en lav rate. I samme plott vises også TAC_{middel} . Denne kurven er nesten sammenfallende med 50-persentilen for alle tidspunkt t i tidsvektoren.

I figur 4.5-1b) er tilsvarende plottet for kontroll 6. Disse data ser ut til å være mer støypeget enn tilsvarende data for pasient 4. I TAC_{middel} er det midlet over alle voxlene i lymfeknuten. Dette gjør seg utslag i at kurven er jevnere, unntatt i området omkring toppunktet der det observeres et lokalt minimum. Kurvenes toppunkt nås omkring $t=1.5-2$ min, og kontrasten avtar raskere enn den gjør for pasient 4. Den maksimale kontrasten er også større hos kontroll 6. Det foreligger også en større spredning i kontrast hos kontroll 6 enn hos pasient 4, inkludert rundt kurvens toppunkt.



Figur 4.5-1: 20-, 50- og 80-persentilen av $TAC_{voxel}(t)$ er plottet som funksjon av tid sammen med TAC_{middel} for a) pasient 4 og b) kontroll 6. Diagrammene illustrerer kontrastfordelingen over lymfeknuten som funksjon av tid, og viser dette i forhold til en midlet kontrastforsterkning over lymfeknuten.

En mer helhetlig beskrivelse av kontrastforsterkningen over en lymfeknute kan gis i form av histogrammer av $TAC_{\text{voxel}}(t)$ for ethvert tidspunkt. I henholdsvis figur 4.5-2 og 4.5-3 er slike histogram plottet for 0.5, 1.5 og 5 min etter kontrastmiddelinjeksjonen for pasient 4 og kontroll 6. Histogrammene er normalisert til antall voxler i lymfeknuten. Y-aksen angir andelen voxler i lymfeknuten som ligger innenfor et gitt kontrastintervall.

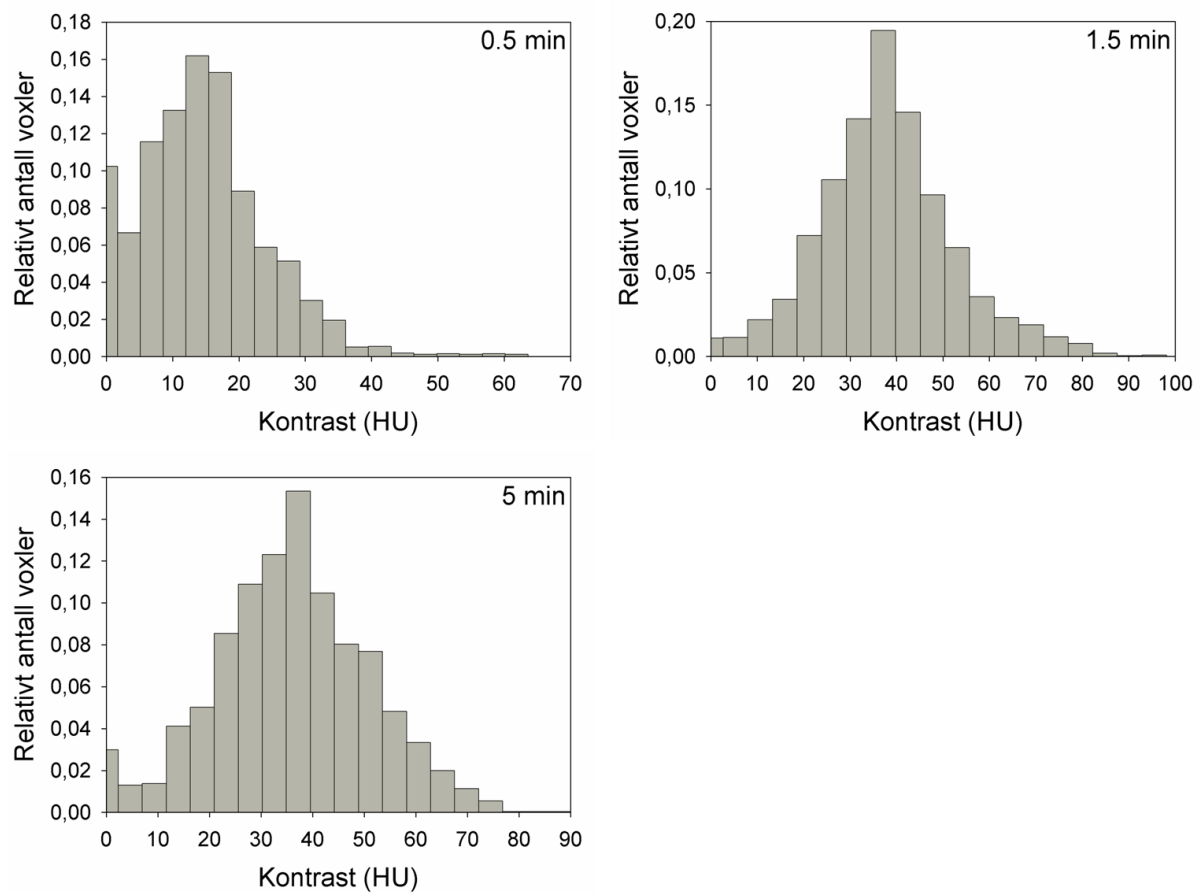
For pasient 4 (figur 4.5-2) øker histogrammets bredde fra 0.5 til 1.5 min etter kontrastmiddelinjeksjonen. Dette reflekteres også i figur 4.5-1a) ved at avstanden mellom 20- og 80-persentilen av $TAC_{\text{voxel}}(t)$ øker. Histogrammet ved $t=0.5$ min er forskjøvet mot høyre med større intensitet for lavere kontrastverdier. Dette indikerer en lav kontrastmiddelforsterkning over store deler av lymfeknuten. Ved 1.5 min og 5 min er histogrammene mer symmetriske. To indikasjoner i figur 4.5-1a) på at fordelingene i disse tidspunktene følger normalfordelingen, er at 50-persentilen og TAC_{struktur} overlapper godt og at avstanden mellom 20- og 50-persentilen er tilnærmet lik avstanden mellom 50- og 80-persentilen.

For kontroll 6 (figur 4.5-3) er histogrammet ved $t=0.5$ min trunkert, det vil si at intensiteten avtar med økende kontrastverdier. Histogrammet antar en mer normalfordelt form ved $t=1.5$ min, men er generelt mer irregulært og preget av støy enn det tilsvarende histogrammet for pasient 4 i figur 4.5-2. For både $t=0.5$ og 5 min finnes en stor andel voxler med lav kontrast. Ved $t=5$ min finnes en hale mot større verdier og histogrammets senter er forflyttet mot lavere verdier. Dette vises også i figur 4.5-1 der 50-persentilen når et maksimum ved 1.5 min og avtar med tiden.

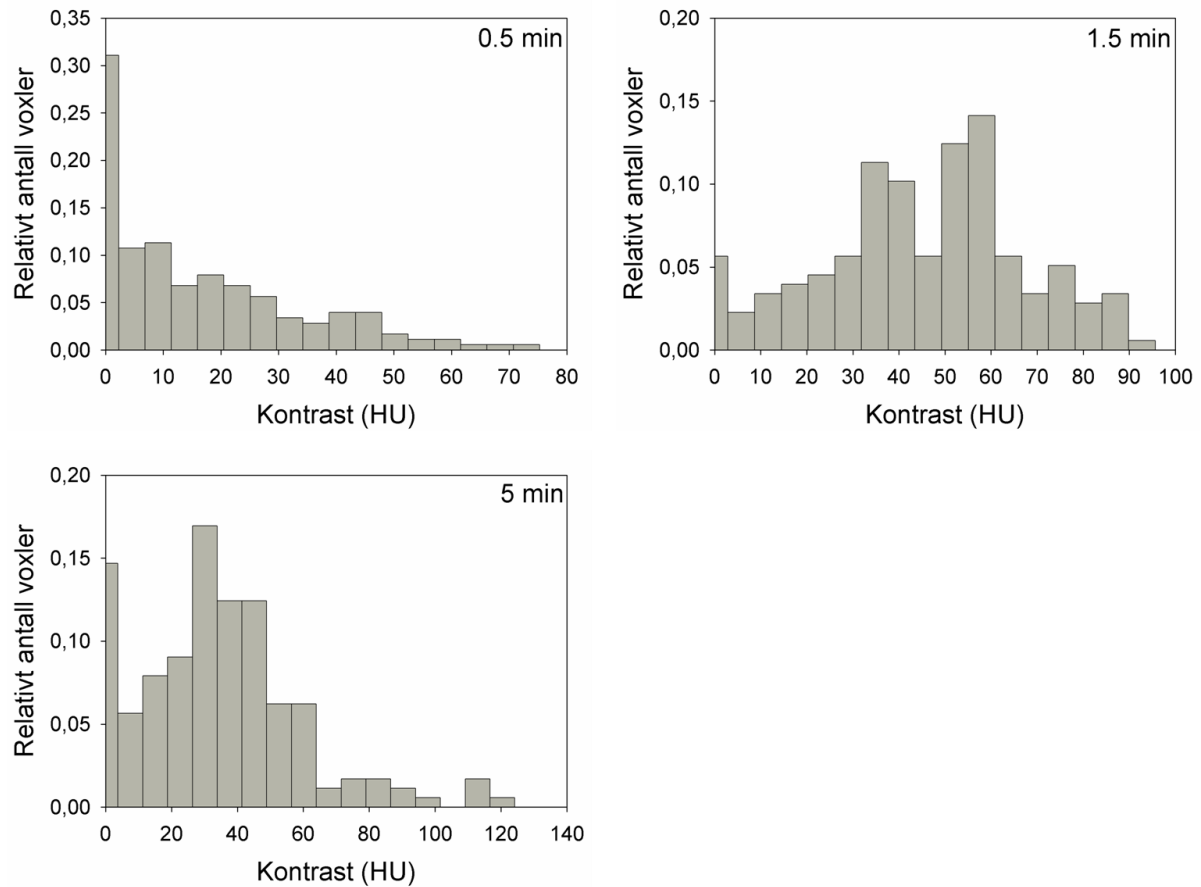
I figur 4.5-4 vises beregnet $TAC_{\text{voxel}}(t)$ for $t=1.5$ min i form av romlige parameterkart over lymfeknutene i henholdsvis pasient 4 og kontroll 6. Fargesøylen angir størrelsen på $TAC_{\text{voxel}}(t)$ i voxelene, og voxler med kontrastforsterkning større enn eller lik den øvre grensen vises i rødt. Voxler uten kontrastforsterkning er svarte i bildet, og det finnes færre enn 10 av disse for både pasient 4 og kontroll 6.

Den største lymfeknuten i pasient 4 er noe heterogen med en liten andel voxler med stor kontrastforsterkning. Den minste lymfeknuten er heterogen i større grad, og det finnes et stort område med lav kontrastforsterkning.

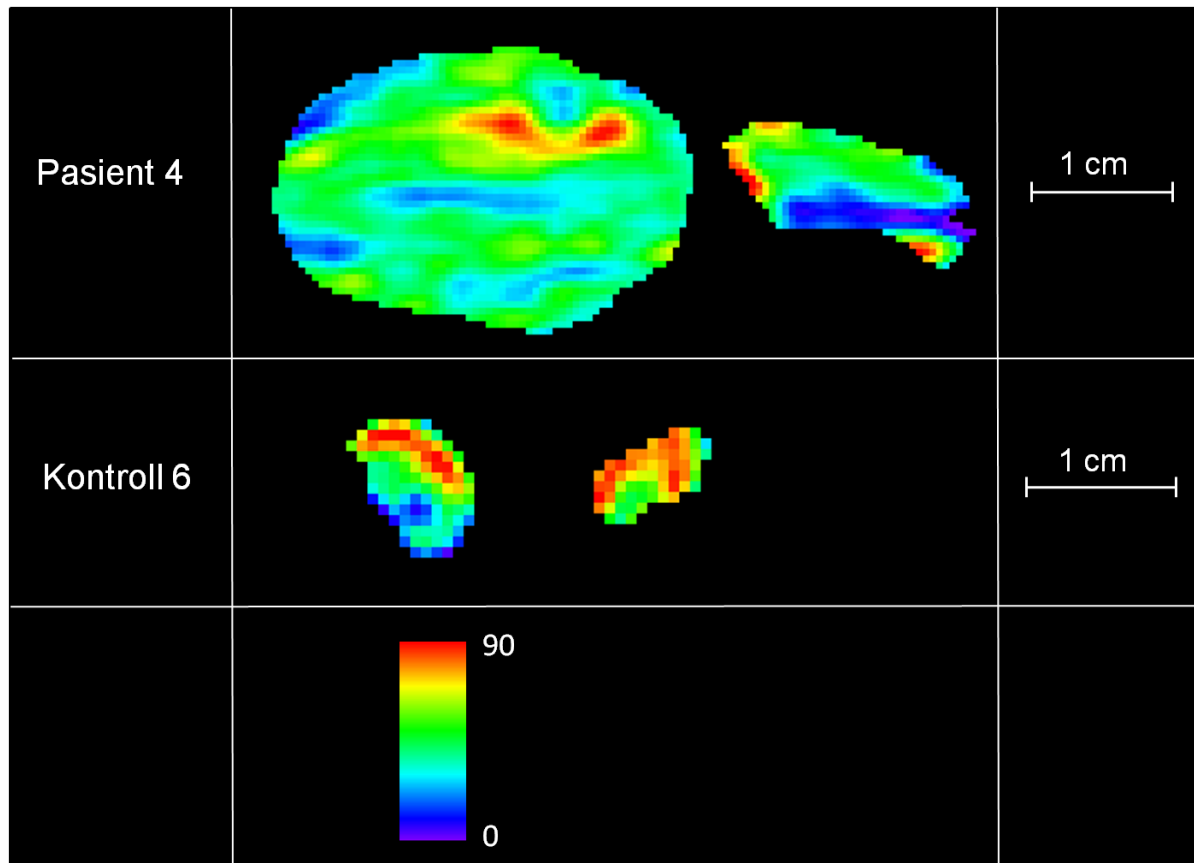
Hos kontroll 6 har en større andel av voxelene stor kontrastforsterkning. Dette vises i histogrammet over TAC_{voxel} for $t=1.5$ min i figur 4.5-2 og 4.5-3. Den største lymfeknuten er heterogen.



Figur 4.5-2: Histogram over $TAC_{voxel}(t)$ ved tiden $t=0.5, 1.5$ og 5 min i pasient 4. Diagrammene viser fordelingen av kontrastforsterkning over voxelene i lymfeknuten ved de gitte tidspunktene.



Figur 4.5-3: Histogram over $TAC_{voxel}(t)$ ved tiden $t=0.5, 1.5$ og 5 min i kontroll 6. Diagrammene viser fordelingen av kontrastforsterkning over voxelene i lymfeknuten ved de gitte tidspunktene.



Figur 4.5-4: Kart over $TAC_{\text{voxel}}(t)$ i lymfeknutene i henholdsvis pasient 4 og kontroll 6 ved tiden $t=1.5$ min etter kontrastmiddelinjeksjonen. Voxler uten kontrastforsterkning er svarte i bildet.

4.5.2 TAC over pasientene og kontrollene

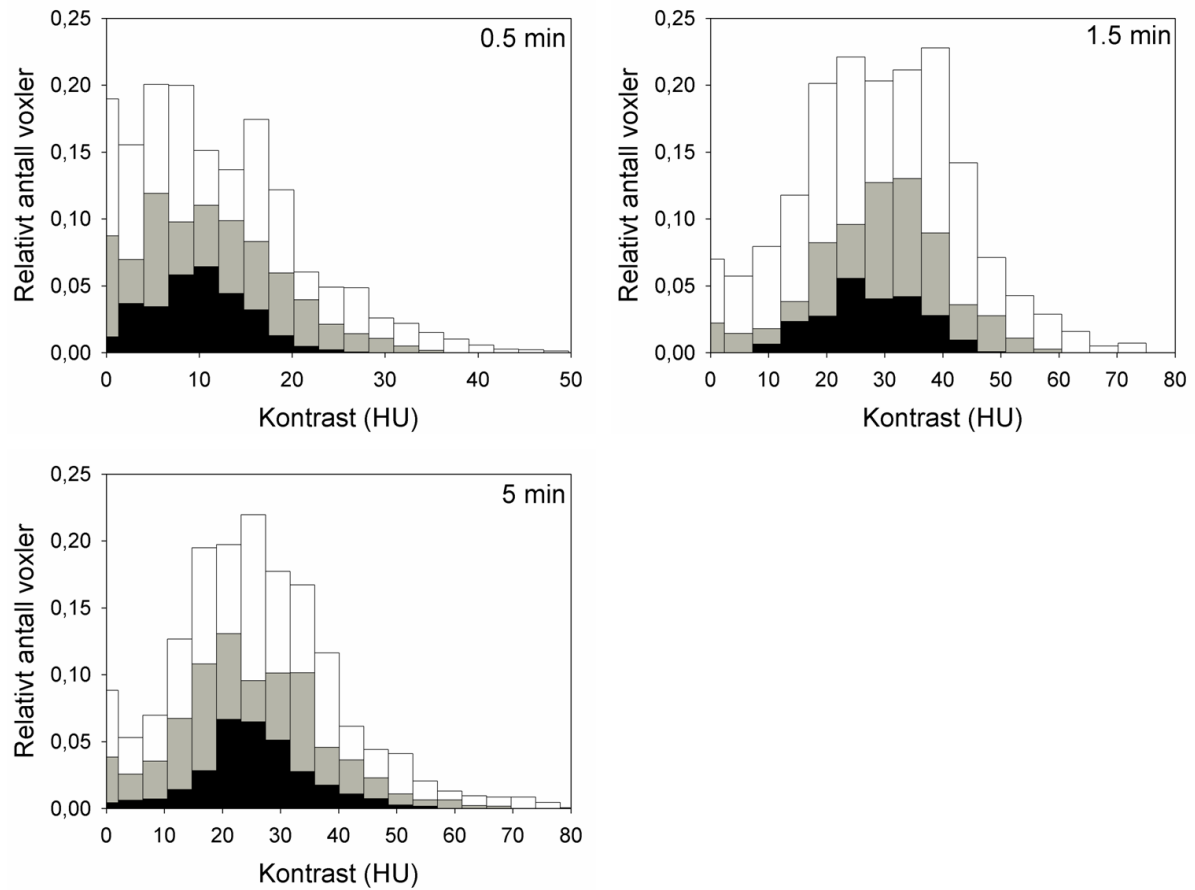
I dette studiet skal beregnede parametere for pasienter og kontroller sammenlignes. Disse parameterne er basert på kontrastmiddelforsterkningen i de respektive lymfeknutene. For å se på parameterfordelingen av TAC_{voxel} over pasienter og kontroller, kan det genereres et histogram av $TAC_{\text{voxel}}(t)$ over lymfeknuten for hver pasient og kontroll for alle tidspunktene i den felles tidsvektoren. For hvert tidspunkt kan de respektive histogrammene genereres over de samme delintervallene for kontrastforsterkning. Ved å beregne persentiler for hvert delintervall kan dermed variasjonen over pasientene og kontrollene fremstilles. Det samlede resultatet blir persentilhistogrammer over pasientene og kontrollene. I det følgende presenteres 20-, 50- og 80-persentilhistogrammer for $t=0.5$, 1.5 og 5 min (figur 4.5-5 og 4.5-6).

For $t=0.5$ min er persentilhistogrammene over pasientene forskjøvet mot høyre. Histogrammene fremkommer mer normalfordelt ved 1.5 og 5 min, og histogrammenes

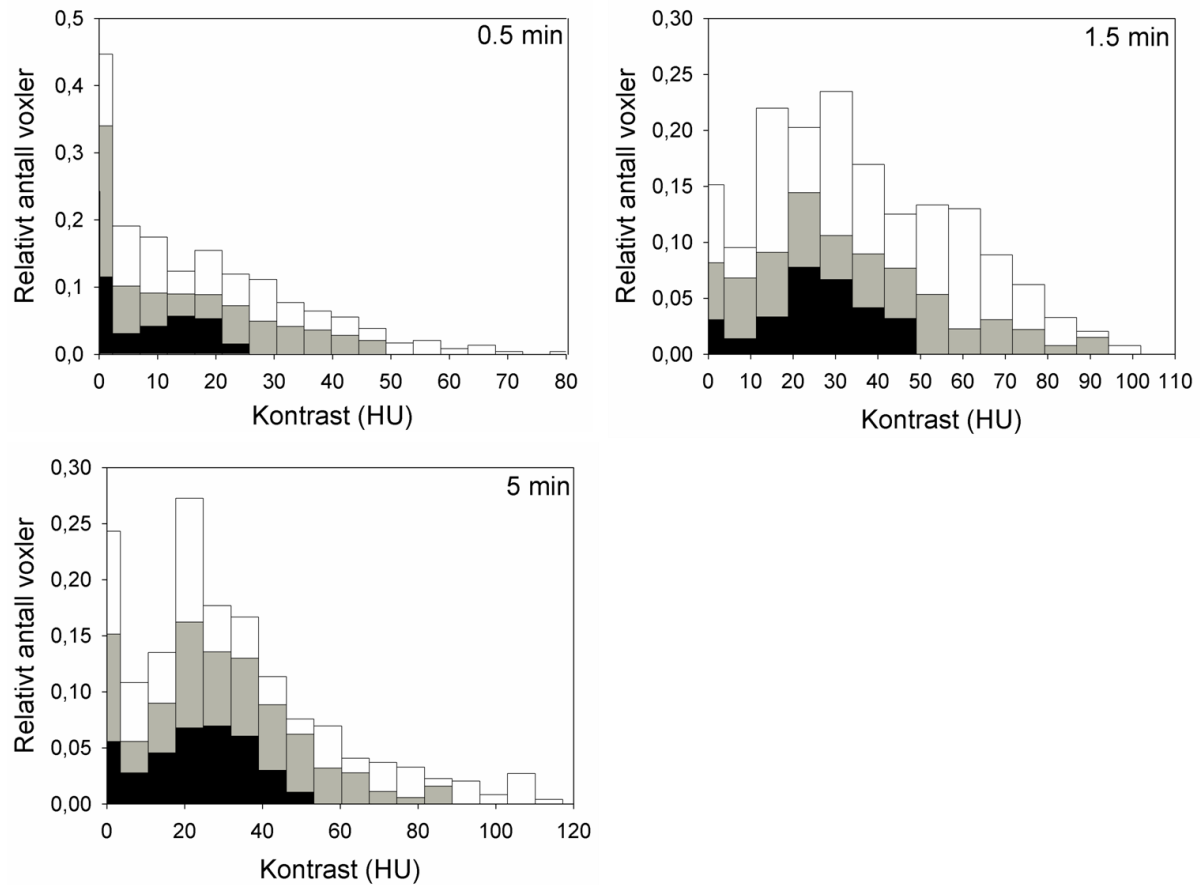
senter er forskjøvet mot større kontrastverdier. Dette viser at variasjonen i kontrastforsterkningen over lymfeknutene er større for disse tidspunktene.

Tilsvarende kan 20-, 50- og 80-persentilhistogrammer genereres over alle kontrollene (figur 4.5-6). Spesielt ved $t=0.5$ og 5 min finnes et stort relativt antall voxler med liten eller ingen kontrastforsterkning. Ved $t=0.5$ min er 50- og 80-persentilhistogrammet trunkert med avtagende intensitet for økende kontrast. Histogrammene nærmer seg en mer normalfordelt form ved senere tidspunkt, men er fortsatt forskjøvet mot høyre.

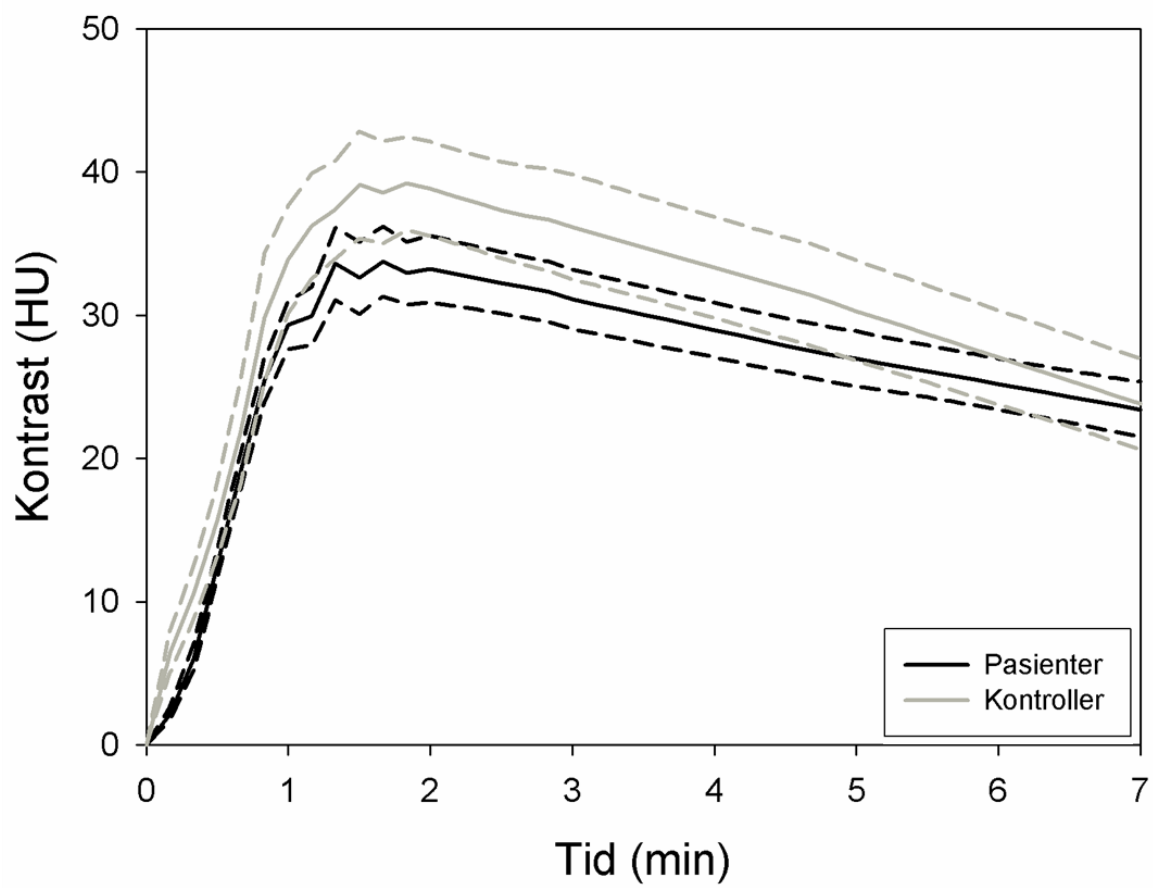
Gjennomsnittet av TAC_{middel} for henholdsvis pasientene og kontrollene er plottet i figur 4.5-7 sammen med standardavviket i gjennomsnittet. For alle tidspunkt ligger gjennomsnittsverdien for kontrollene høyere enn tilsvarende verdier over pasientene. Begge kurvene når maksimum omkring 1.5-2 min etter kontrastmiddelinjeksjonen. Deretter avtar gjennomsnittet av TAC_{middel} for begge gruppene. Utvaskingsraten er størst for kontrollene slik at gjennomsnittet for kontrollene og pasientene er nesten sammenfallende ved 7 min. Standardavviket i gjennomsnittet av TAC_{middel} er størst for kontrollene. Dette indikerer at det er en større spredning i gjennomsnittet for kontrollene.



Figur 4.5-5: 20-, 50- og 80-persentilhistogrammer for TAC_{voxel} over pasientene ved tiden $t=0.5$, 1.5 og 5 min etter kontrastmiddelinjeksjonen er vist med henholdsvis svarte, grå og hvite søyler.



Figur 4.5-6: 20-, 50- og 80-persentilhistogrammer for TAC_{voxel} over kontrollene ved tiden $t=0.5$, 1.5 og 5 min etter kontrastmiddelinjeksjonen er vist med henholdsvis svarte, grå og hvite søyler.



Figur 4.5-7: Gjennomsnittet av TAC_{midde} (heltrukken) for pasientene og kontrollene plottet sammen med standardavviket i gjennomsnittet (stiplet) for de to kurvene.

4.6 AUC – Beregnede parametere

Ved å integrere opp TAC_{voxel} og TAC_{middel} i henhold til formel (4) for hvert tidspunkt t i den interpolerte tidsvektoren fås de deskriptive parameterne AUC_{voxel} og AUC_{middel} . I appendiks B er det gitt et utvalg av parameterne for hver pasient og kontroll sammen med de tilsvarende verdiene for TAC.

4.6.1 AUC for en pasient/kontroll

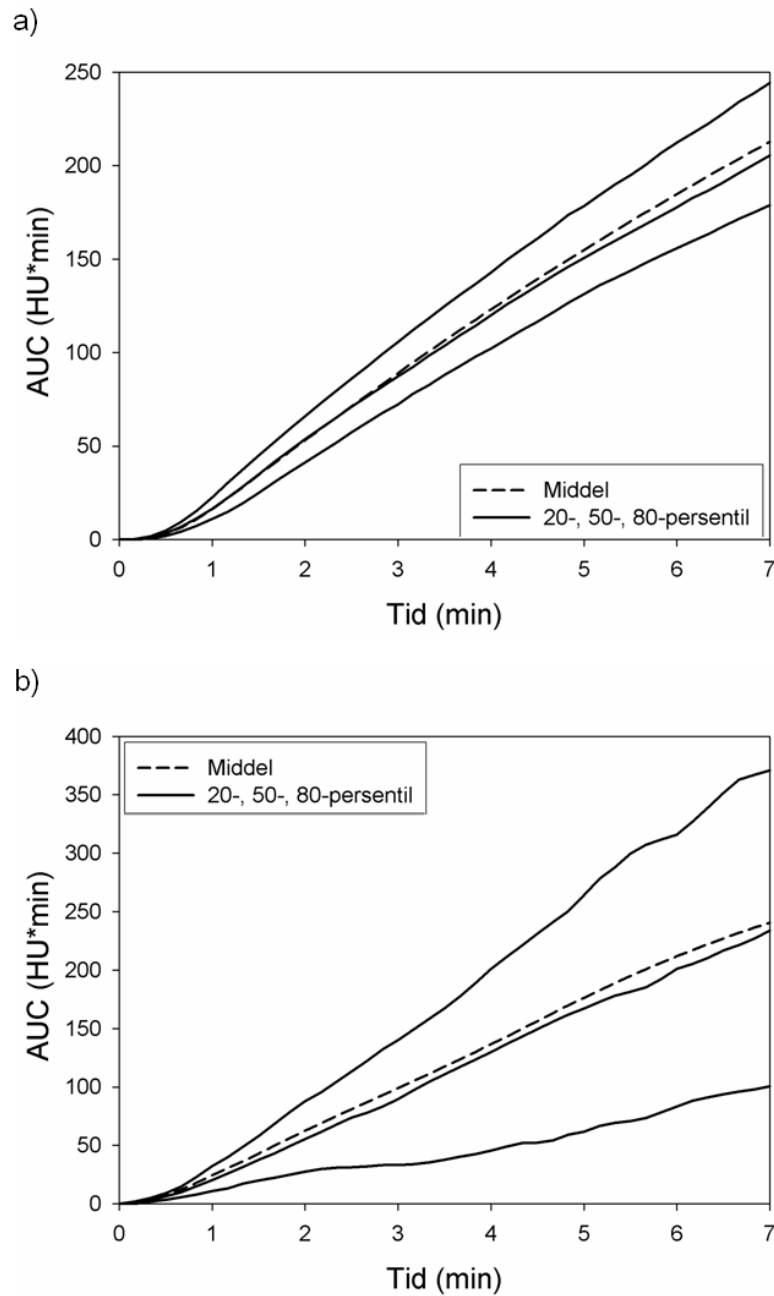
Som for TAC_{voxel} , finnes det for hvert tidspunkt t i den felles tidsvektoren en mengde elementer bestående av verdien på $AUC_{\text{voxel}}(t)$ for hvert voxel i lymfeknuten.

I figur 4.6-1a) er 20-, 50- og 80-persentilene i pasient 18 plottet mot tid etter kontrastmiddelinjeksjon. Kurvene stiger brattest for lave tidspunkt med unntak av $t < 0.5$ min, mens stigningen avtar svakt med økende tid. Kurvene er glatte, noe som viser hvor robust parameteren kan være. I samme plott vises også AUC_{middel} . Denne kurven er sammenfallende med 50-persentilen frem til omkring 2.5 min.

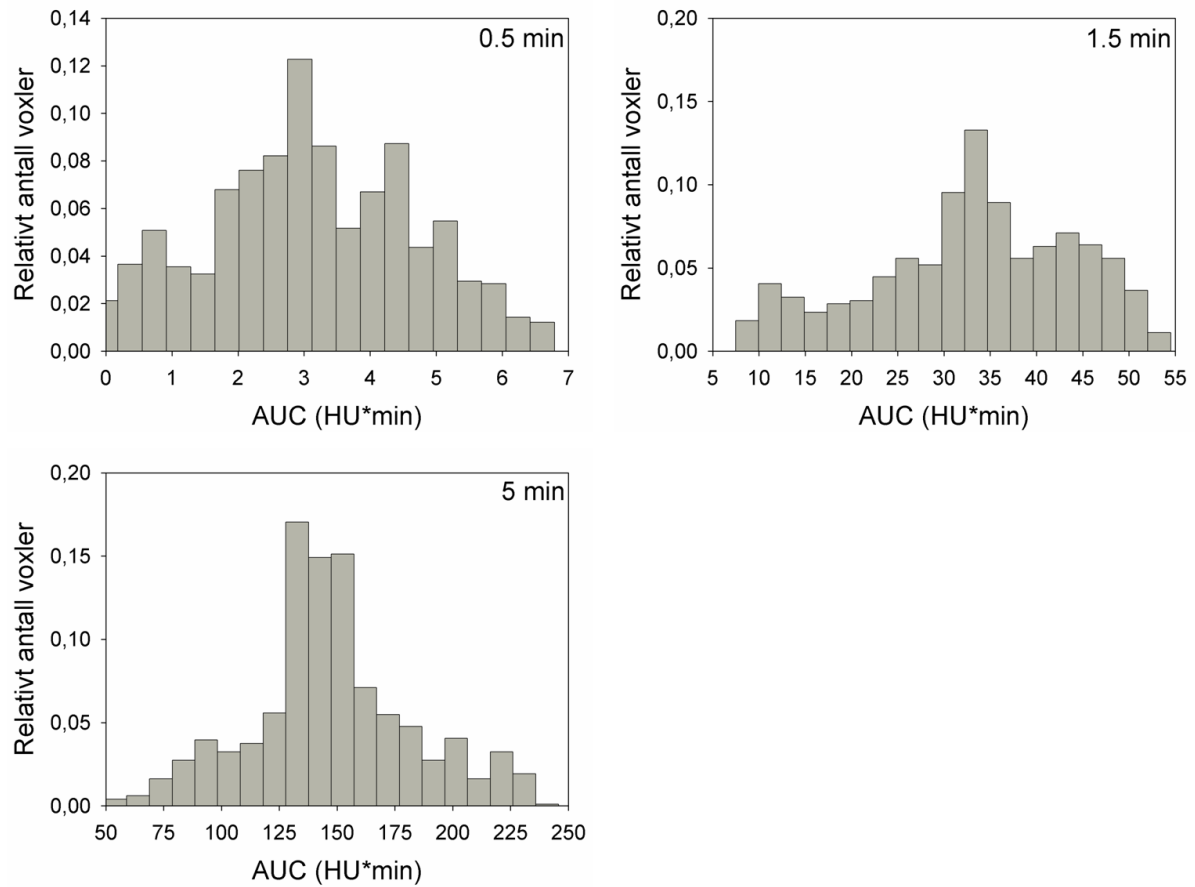
I figur 4.6-1b) er tilsvarende plottet for kontroll 2. 20- og 80-persentilen ser ut til å være noe støypreget. AUC_{middel} og 50-persentilen er nesten sammenfallende. Variasjonen i AUC_{voxel} over lymfeknuten er betydelig større for kontroll 2 enn for pasient 18. Dette indikerer en mer variabel kontrastoppladning over lymfeknuten i kontroll 2.

I henholdsvis figur 4.6-2 og 4.6-3 er histogram over AUC_{voxel} plottet for 0.5, 1.5 og 5 min etter kontrastmiddelinjeksjonen for pasient 18 og kontroll 2. Histogrammene er normalisert til antall voxler i lymfeknuten. Y-aksen angir andelen voxler i lymfeknuten som ligger innenfor et gitt AUC-intervall.

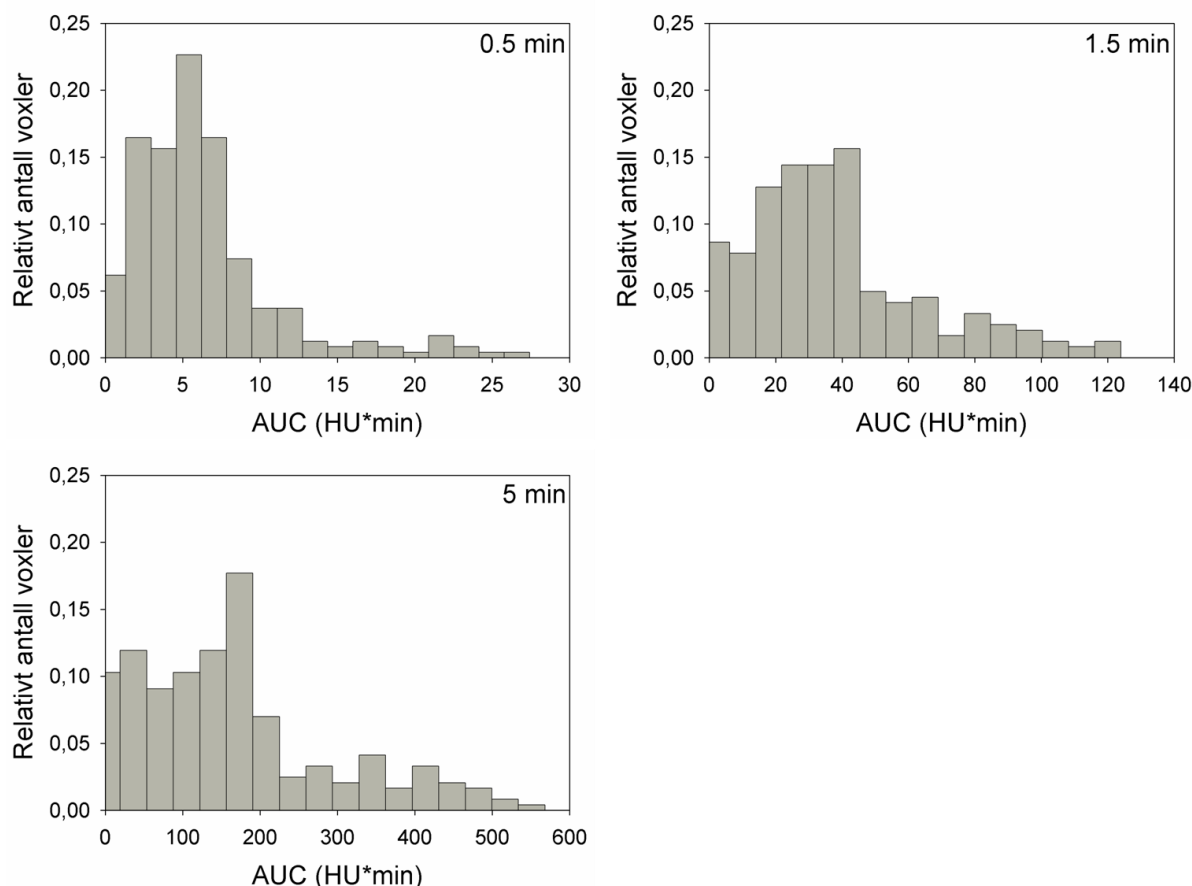
Maksimal AUC i histogrammene øker naturligvis med økende tid etter kontrastmiddelinjeksjonen siden parameteren representerer en integrasjon av TAC opp til det aktuelle tidspunktet. Histogrammets bredde øker mer med tiden for kontroll 2 enn for pasient 18. Dette reflekteres i figur 4.6-1 ved at avstanden mellom 20- og 80-persentilen er størst for kontroll 2. For pasient 18 er histogrammet noe forskjøvet mot venstre ved $t=1.5$ min. For kontroll 2 er histogrammene forskjøvet mot høyre for alle tre tidspunkt.



Figur 4.6-1: 20-, 50- og 80-persentilen av AUC_{voxel} er plottet som funksjon av tid sammen med AUC_{middel} for a) pasient 18 og b) kontroll 2. Diagrammene illustrerer AUC-fordelingen over lymfeknuten som funksjon av tid, og viser dette i forhold til en midlet AUC over lymfeknuten.



Figur 4.6-2: Histogram over $AUC_{\text{voxel}}(t)$ ved tiden $t=0.5$, 1.5 og 5 min i pasient 18. Diagrammene viser fordelingen av AUC over voxlene i lymfeknuten ved de gitte tidspunktene.

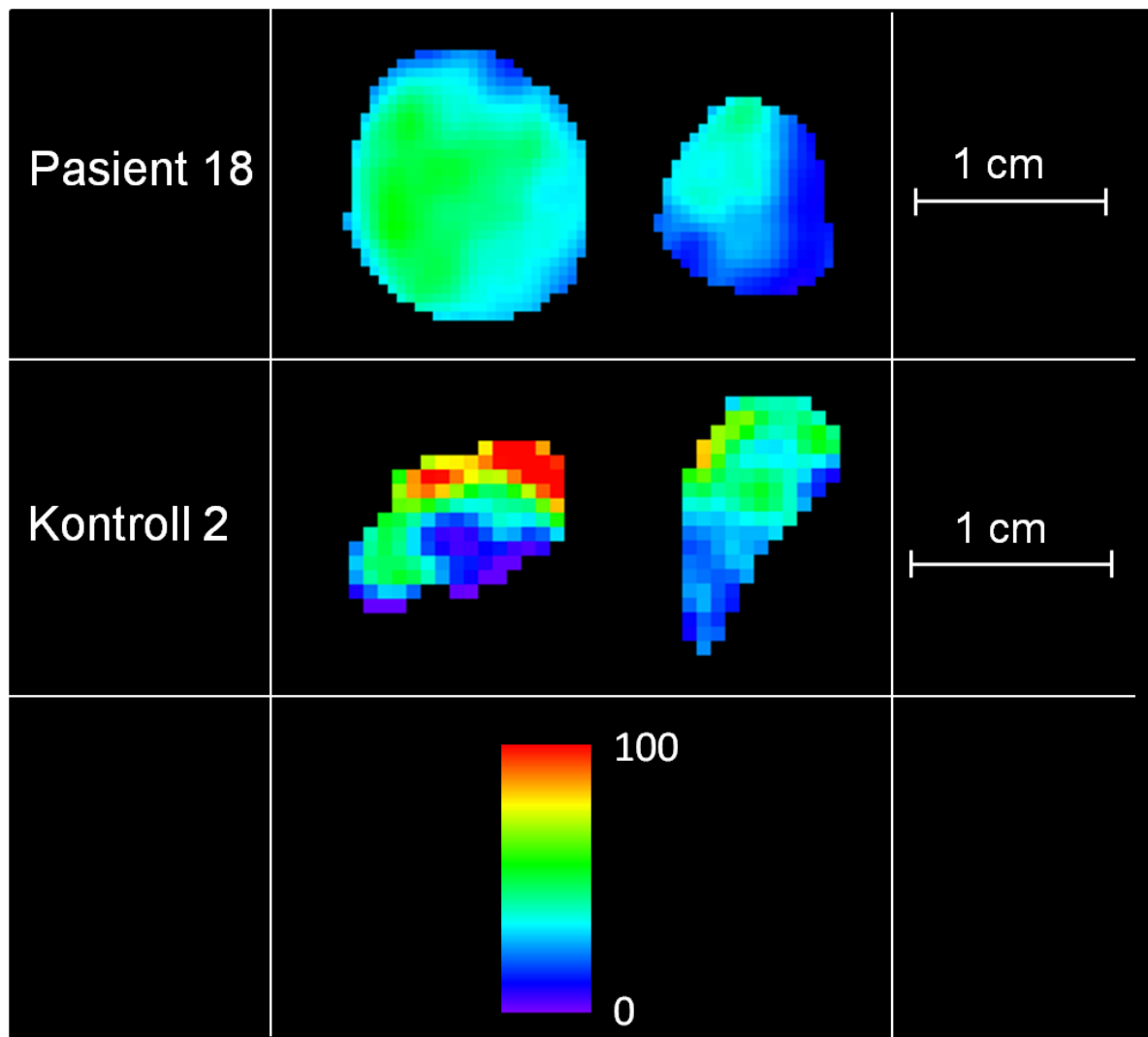


Figur 4.6-3: Histogram over $AUC_{\text{voxel}}(t)$ ved tiden $t=0.5$, 1.5 og 5 min i kontroll 2. Diagrammene viser fordelingen av AUC over voxelene i lymfeknuten ved de gitte tidspunktene.

I figur 4.6-4 vises beregnet $AUC_{\text{voxel}}(t)$ for $t=1.5$ min i form av romlige parameterkart av lymfeknutene i henholdsvis pasient 18 og kontroll 2.

I den største lymfeknuten i pasient 18 finnes et stort område mot venstre som er relativt homogent med middels store parameterverdier. Mot høyre i lymfeknuten avtar parameterverdiene. Den minste lymfeknuten kan deles opp i to homogene områder med henholdsvis middels store og lave verdier.

Parameterkartet over lymfeknuten i kontroll 2 til venstre i diagrammet er heterogent med områder med svært store og svært lave verdier. Dette indikerer at det er en større spredning i AUC-verdier over strukturen. Dette vises også i histogrammene ved 1.5 min i figur 4.6-2 og 4.6-3 ved at fordelingsbredden er større for kontroll 2 enn for pasient 18. Lymfeknuten i kontroll 2 til høyre i diagrammet er mindre heterogen med hovedsakelig mellomliggende til lave verdier.



Figur 4.6-4: Kart over $AUC_{\text{voxel}}(t)$ i lymfeknutene i henholdsvis pasient 18 og kontroll 2 ved tiden $t=1.5$ min etter kontrastmiddelinjeksjonen.

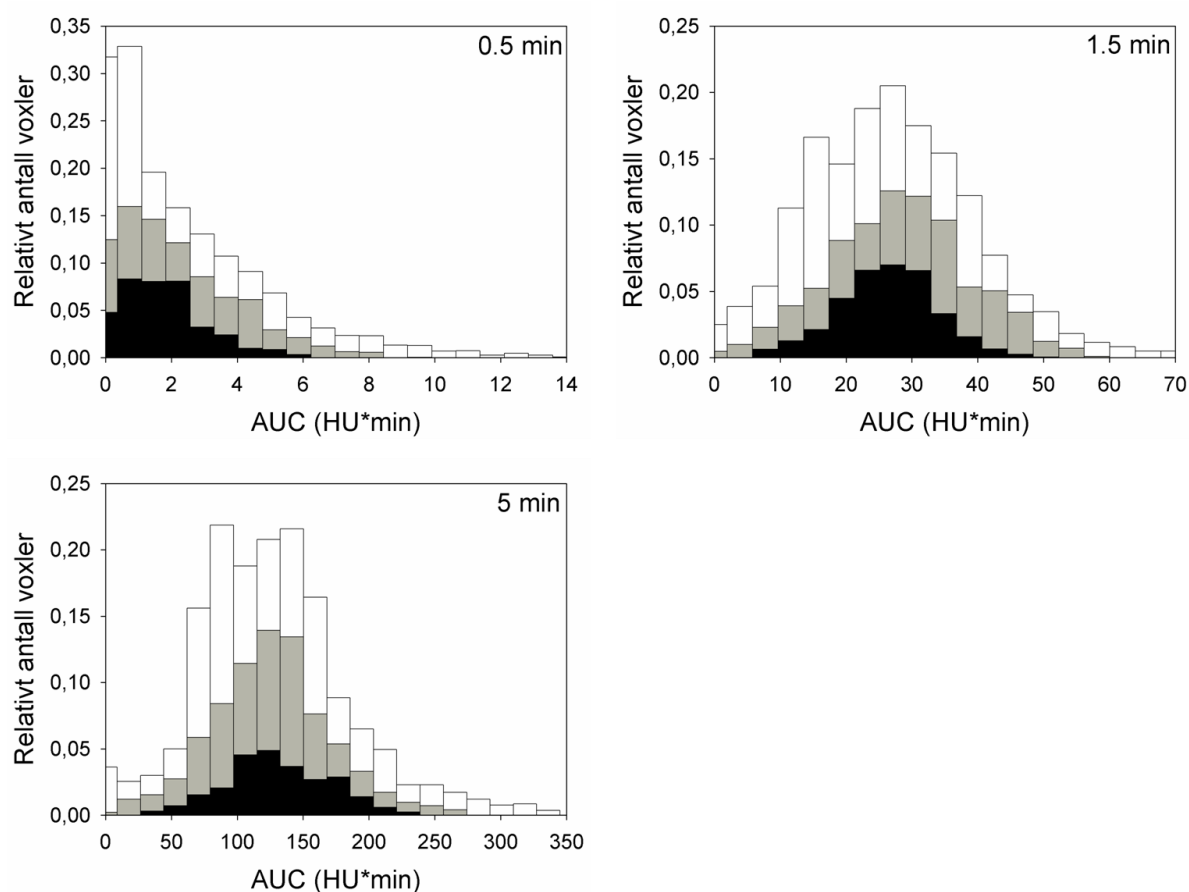
4.6.2 AUC over pasientene og kontrollene

Som for TAC_{voxel} kan 20-, 50- og 80-persentilhistogrammer beregnes for AUC_{voxel} over henholdsvis pasientene og kontrollene.

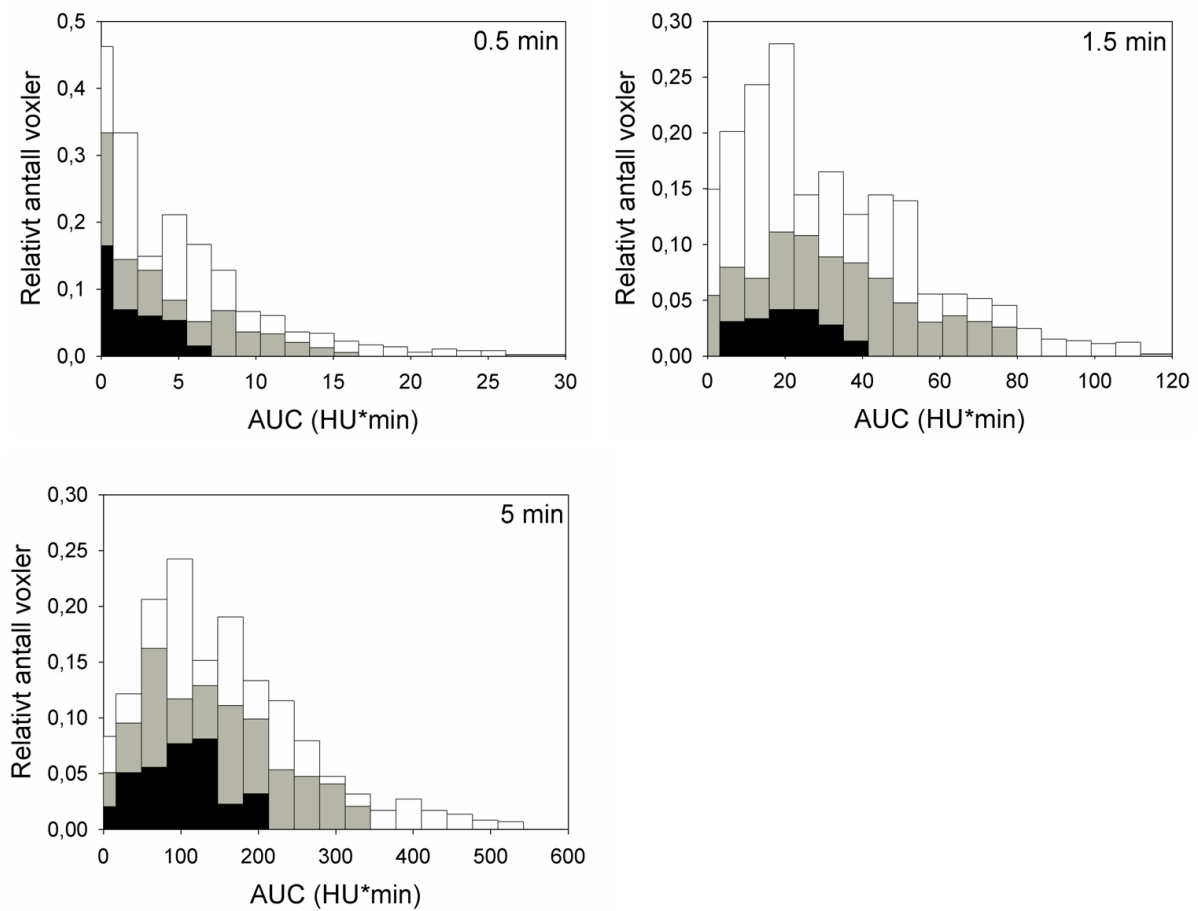
Persentilhistogrammene over pasientene er vist i figur 4.6-5 for $t=0.5$, 1.5 og 5 min etter kontrastmiddelinjeksjonen. Ved $t=0.5$ min er persentilhistogrammene forskjøvet mot høyre, mens de ved 1.5 og 5 min synes å følge en mer normalfordelt form. Avstanden mellom 20- og 80-persentilhistogrammene øker noe fra 1.5 min til 5 min etter kontrastmiddelinjeksjonen for de sentrale delintervallene. Dette indikerer at det blir en større spredning blant de 60 % midterste intensitetene over pasientenes parameterhistogrammer for disse delintervallene.

I figur 4.6-6 vises tilsvarende 20-, 50- og 80-persentilhistogrammene over kontrollene. Ved $t=0.5$ min er persentilhistogrammene trunkert med avtagende intensitet for økende AUC-verdi. Ved $t=1.5$ min og 5 min er både 50- og 80-persentilhistogrammene forskjøvet mot høyre. For 50- og 80-persentilhistogrammene ved alle tidspunkt observeres det at histogrammenes bredde er vesentlig større enn de tilsvarende histogrammenes bredde over pasientene.

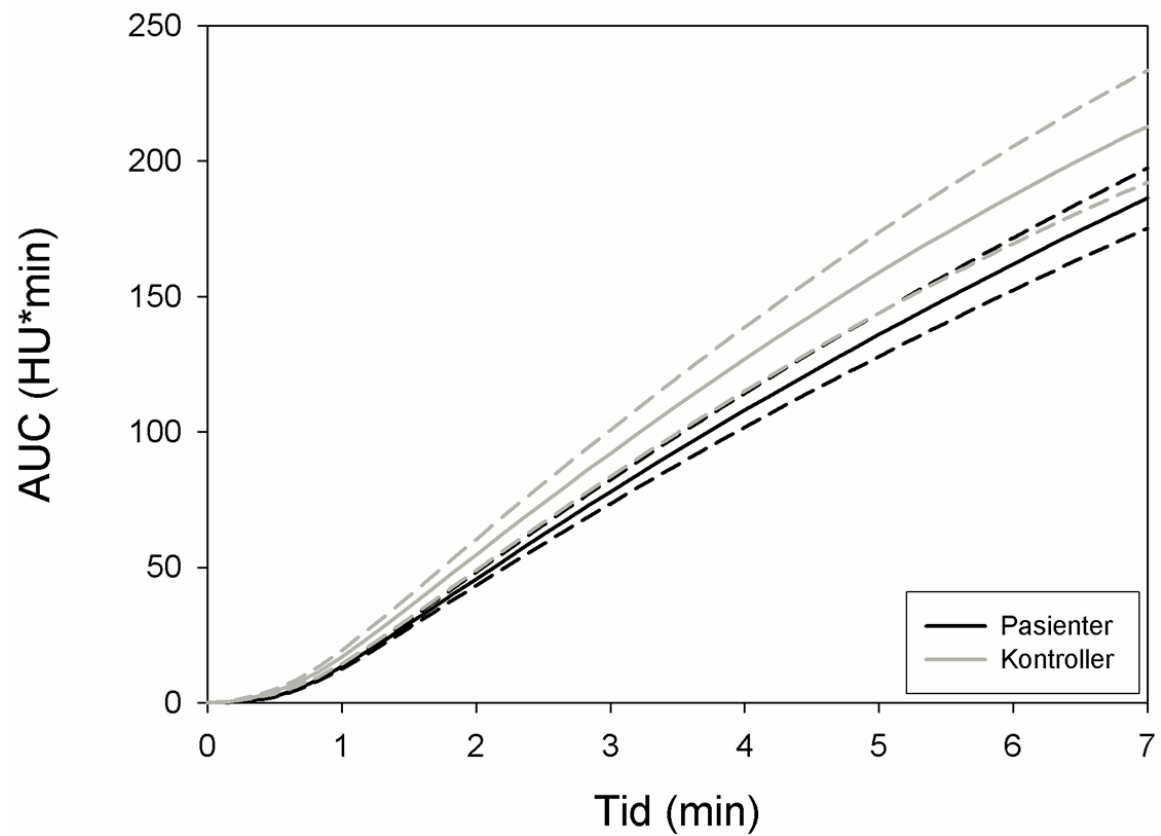
Gjennomsnittet av AUC_{middel} for henholdsvis pasientene og kontrollene er plottet i figur 4.6-7 sammen med standardavviket i gjennomsnittet. Ved alle tidspunkt ligger gjennomsnittet høyere for kontrollene enn for pasientene. Imidlertid er det et overlapp mellom de to fordelingenenes standardavvik for flere av tidspunktene i tidsvektoren.



Figur 4.6-5: 20-, 50- og 80-persentilhistogrammer for AUC_{voxel} over pasientene ved tiden $t=0.5$, 1.5 og 5 min etter kontrastmiddelinjeksjonen er vist med henholdsvis svarte, grå og hvite søyler.



Figur 4.6-6: 20-, 50- og 80-persentilhistogrammer for AUC_{voxel} over kontrollene ved tiden $t=0.5$, 1.5 og 5 min etter kontrastmiddelinjeksjonen er vist med henholdsvis svarte, grå og hvite søyler.

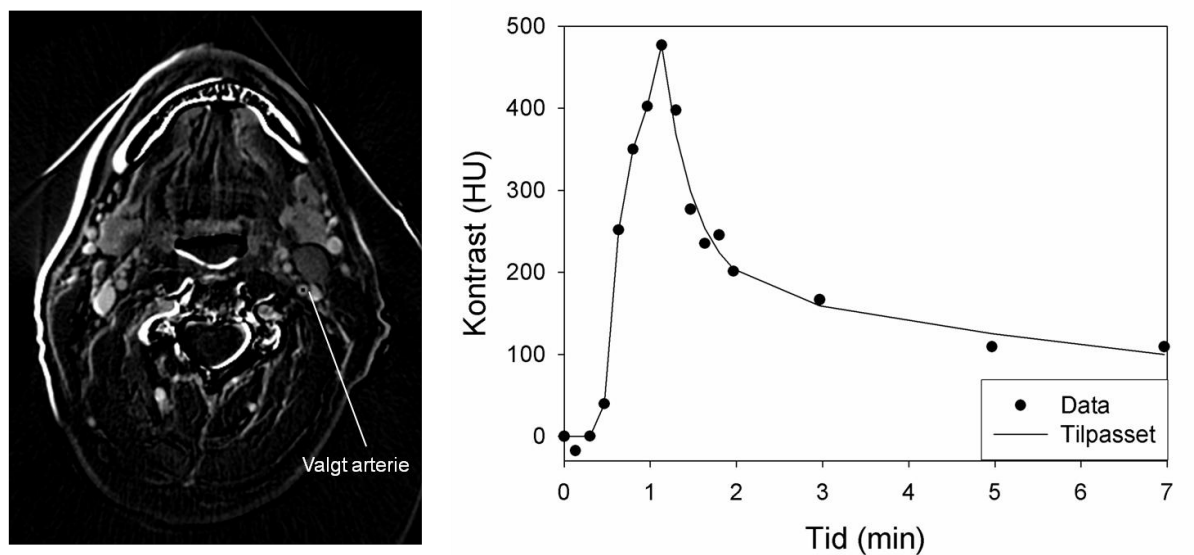


Figur 4.6-7: Gjennomsnittet av AUC_{middel} (heltrukken) for pasientene og kontrollene plottet sammen med standardavviket i gjennomsnittet (stiplet) for de to kurvene.

4.7 Farmakokinetisk analyse

4.7.1 Arteriefunksjonen

For å kunne løse Tofts-integralet i formel (10) i kapittel 2.7.1 og dermed få tilpasset Tofts-integralet til de beregnede datapunktene for kontrastforsterkningen i lymfeknutene, benyttes arteriefunksjonen for respektive pasienter og kontroller. Den eksplisitte hct for hver pasient og kontroll som er benyttet til å skalere $TAC_{arterie}$ er gitt i appendiks C. I figur 4.7-1 vises den beregnede uprosessert TAC i blodplasma og den endelige arteriefunksjonen, $TAC_{arterie}$, for pasient 1 etter modifiseringene gitt i kapittel 3.4.4.



Figur 4.7-1: Til venstre vises den valgte arterien i pasient 1. Til høyre er datapunktene for den korresponderende uprosesserte TAC plottet sammen med den tilpassede arteriefunksjonen vist med heltrukken linje. Datapunktene er skalert med pasientens hct .

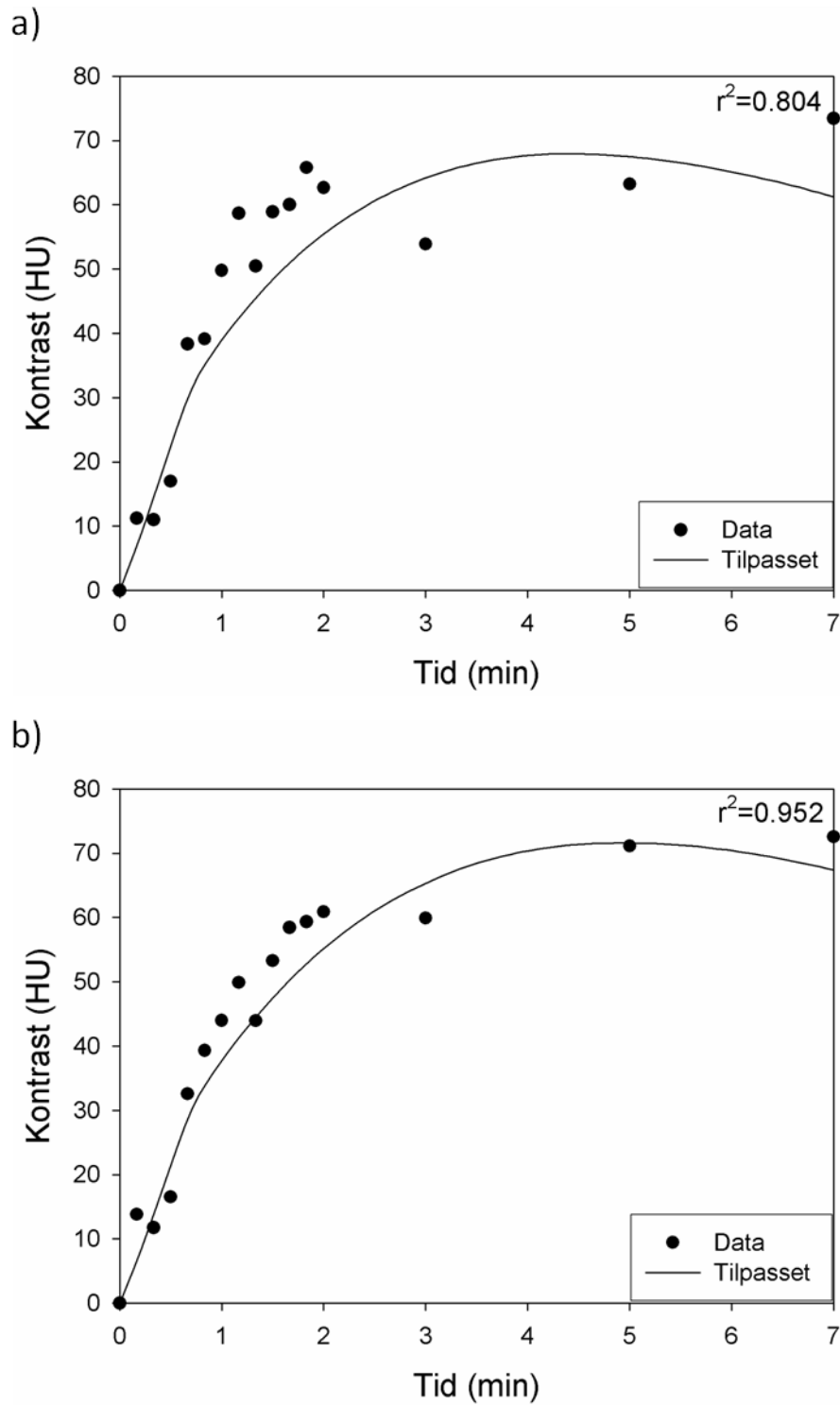
4.7.2 Innledende undersøkelser – filtrering

I figur 4.7-2 er TAC (etter glidende gjennomsnittsfiltrering) i et voxel i pasient 2 plottet sammen med det kurvetilpassede Tofts-integralet. Filterbredden er på 3 og 5 voxler i henholdsvis figur a) og b). Korrelasjonskoeffisienten r^2 som er et mål på kurvetilpasningens kvalitet, øker fra 0.80 til 0.95 da filterbredden øker fra 3 til 5 voxler. Figuren viser at datapunktene ligger tettere inntil kurven med en større filterbredde.

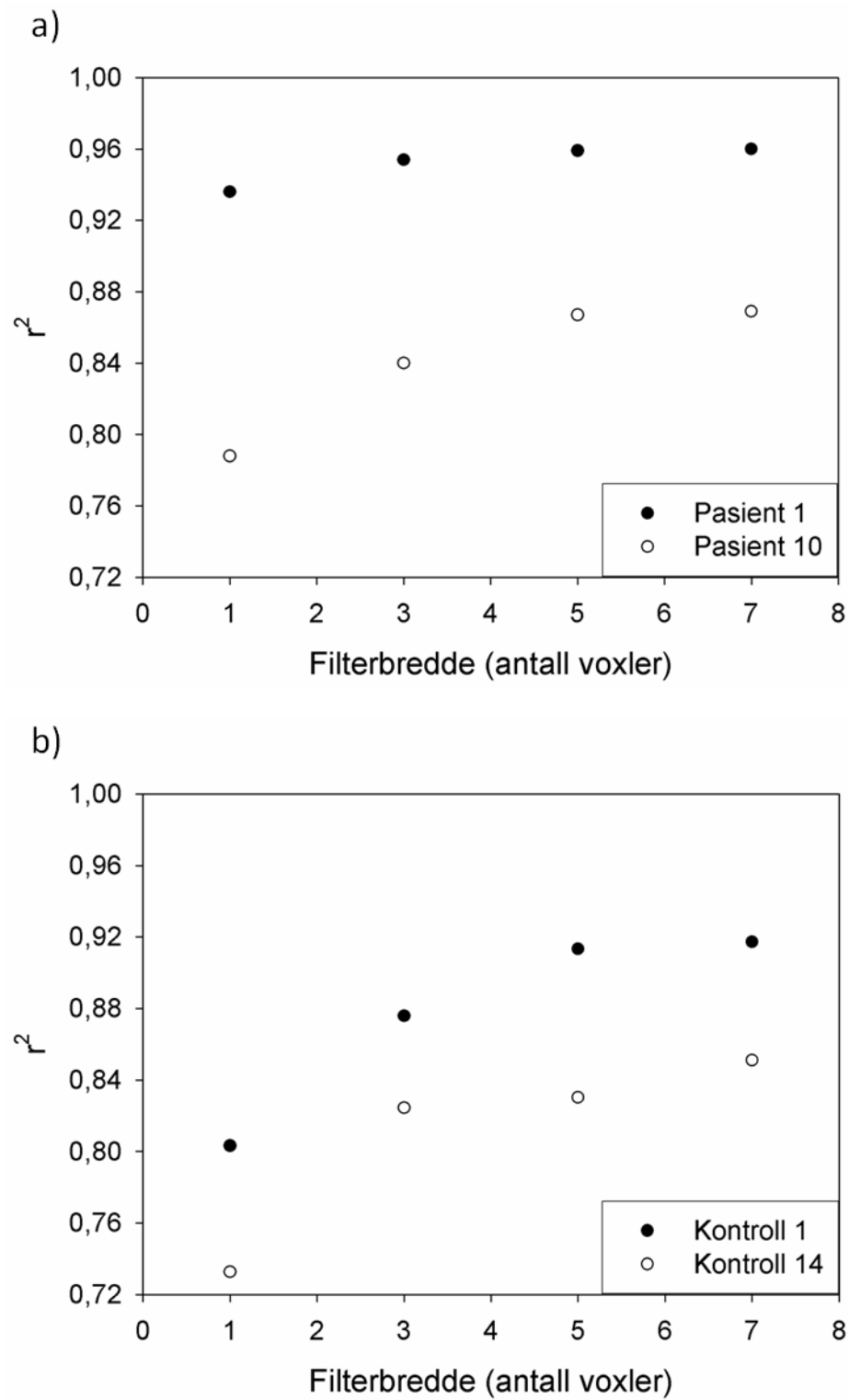
Ved å gjennomsnittsfiltrere bildene i det dynamiske opptaket reduseres støy både som følge av statistiske fluktuasjoner og bevegelse. Dette reflekteres i en høyere r^2 for

kurvetilpasningen av Tofts-integralet til TAC_{voxel} over voxlene i de respektive lymfeknutene i voxelanalysen. I figur 4.7-3 er medianen av korrelasjonskoeffisienten over strukturen plottet som funksjon av filterbredde for pasient 1 og 10 og kontroll 1 og 14. Filterbredden er gitt i antall voxler. For en gitt filterbredde er absoluttverdien (i mm) forskjellig for pasientene og kontrollene på grunn av ulik voxelstørrelse mellom de to gruppene.

For pasient 1 er r^2 høy selv uten filtrering og øker lite med økende filterstørrelse. Dette indikerer at bildene i det dynamiske opptaket inneholder lite støy og at Tofts-integralet representerer kontrastmiddelforsterkningen relativt godt. For pasient 10 og kontroll 1 og 14, som alle har en lavere r^2 , øker r^2 for de minste filterbreddene, men ser ut til å flate ut for større filterbredder. Dette indikerer at filtreringen har større effekt på de strukturene som har lavere r^2 uten filtrering og antageligvis inneholder mest støy.



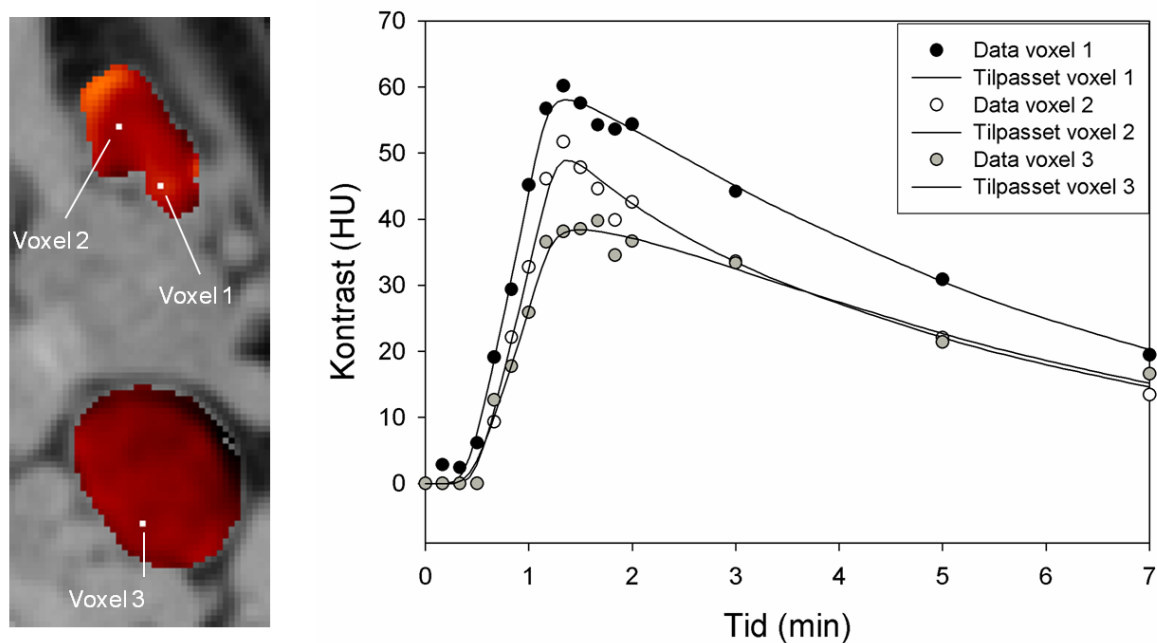
Figur 4.7-2: TAC i et voxel i pasient 2 plottet sammen med det kurvetilpassede Tofts-integralet med en filterbredde på a) 3 voxler og b) 5 voxler.



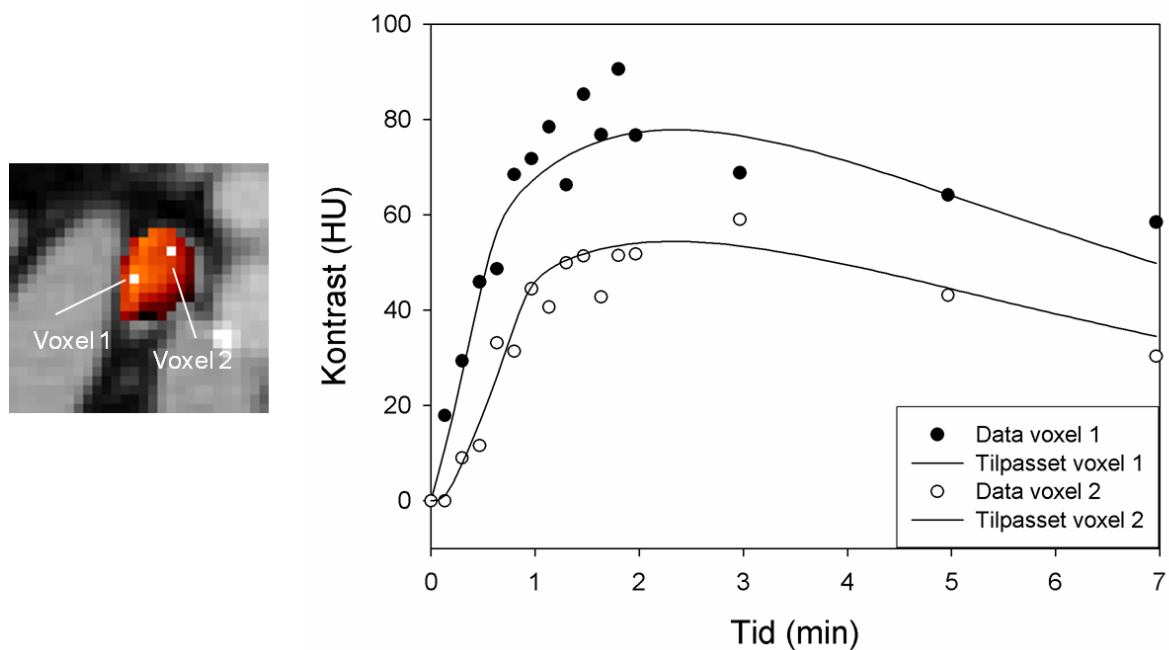
Figur 4.7-3: Medianen av r^2 over voxelene i lymfeknuten plottet som funksjon av filterbredde for a) pasient 1 og 10 og b) kontroll 1 og 14.

4.7.3 Kurvetilpasning av Tofts-integralet til TAC_{voxel}

Til høyre i figur 4.7-4 vises TAC (etter glidende gjennomsnittsfiltrering) og det tilpassede Tofts-integralet i tre forskjellige voxler i pasient 1. Voxlene er markert til venstre i figuren der den prosesserte kontrastforsterkningen i lymfeknutene 2 min etter kontrastmiddelinjeksjonen er lagt over prekontrastbildet med rød fargeskala. Kontrastmiddelkonsentrasjonen øker med lysere rødfarge. Tilsvarende data vises for kontroll 8 i figur 4.7-5. Dataene fremgår også i figur 4.4-1 og 4.4-2 i kapittel 4.4, både med og uten filtrering. I tabell 4.7-1 er de estimerte modellparameterne overføringskonstanten K^{trans} , volumfraksjonen v_e , ratekonstanten k_{ep} , og transittiden T_0 for de markerte voxlene i henholdsvis figur 4.7-4 og 4.7-5 listet opp sammen med r^2 for de korresponderende kurvetilpasningene.



Figur 4.7-4: Til høyre vises TAC for henholdsvis voxel 1, 2 og 3 i de to konturerte lymfeknutene i pasient 1 sammen med det kurvetilpassede Tofts-integralet (heltrukken linje). TAC i hvert voxel er beregnet etter gjennomsnittsfiltrering over lymfeknutene i bildene i det dynamiske opptaket. Voxlene vises til venstre der den filtrerte kontrastmiddelforsterkningen i lymfeknutene 2 min etter kontrastmiddelinjeksjonen er lagt med rødt overlay over prekontrastbildet. Kontrastmiddelforsterkningen øker med lysere rødfarge.



Figur 4.7-5: Til høyre vises TAC for henholdsvis voxel 1 og 2 i den konturerte lymfeknuten i kontroll 8 sammen med det kurvetilpassede Tofts-integralet (heltrukken linje). TAC i hvert voxel er beregnet etter gjennomsnittsfiltrering over lymfeknutene i bildene i det dynamiske opptaket. Voxlene vises til venstre der den filtrerte kontrastmiddelforsterkningen i lymfeknuten 2 min etter kontrastmiddelinjeksjonen er lagt med rødt overlay over prekontrastbildet. Kontrastmiddelforsterkningen øker med lysere rødfarge.

Tabell 4.7-1: Parameterestimer for kurvetilpasningene for de markerte voxlene i pasient 1 og kontroll 8 i henholdsvis figur 4.7-4 og 4.7-5.

	Voxel	r^2	$K^{\text{trans}} (\text{min}^{-1})$	v_e	$k_{ep} (\text{min}^{-1})$	$T_0 (\text{min})$
Pasient 1	1	0,998	0,321	0,291	1,10	-0,081
	2	0,994	0,230	0,213	1,08	0,012
	3	0,993	0,200	0,210	0,953	-0,041
Kontroll 8	1	0,884	0,306	0,454	0,675	-0,236
	2	0,953	0,212	0,302	0,703	0,057

r^2 er lavere for voxlene i kontroll 8 enn i pasient 1, spesielt for voxel 2 der $r^2=0.884$. K^{trans} og v_e avtar fra vokslel 1 til vokslel 3 i pasient 1 samtidig som den initielle helningsvinkelen til kurven og kurvens toppunkt avtar. Det samme gjelder fra voxel 1 til voxel 2 i kontroll 8. Parameterestimatene for K^{trans} for pasient 1 og kontroll 8 er overlappende, mens $1-v_e$ er større i pasient 1. Parameterestimatene for k_{ep} er lavere for kontroll 8 enn for pasient 1, dette reflekteres ved at kontrastmiddelforsterkningen avtar saktere etter toppunktet for voxlene i

kontroll 8 enn i kontroll 1. For voxel 1 og 3 i pasient 1 og voxel 1 i kontroll 8 er T_0 negativ. T_0 for voxel 1 i kontroll 8 skiller seg ut med en stor absoluttverdi.

4.7.4 Parameterestimerer over en pasient/kontroll

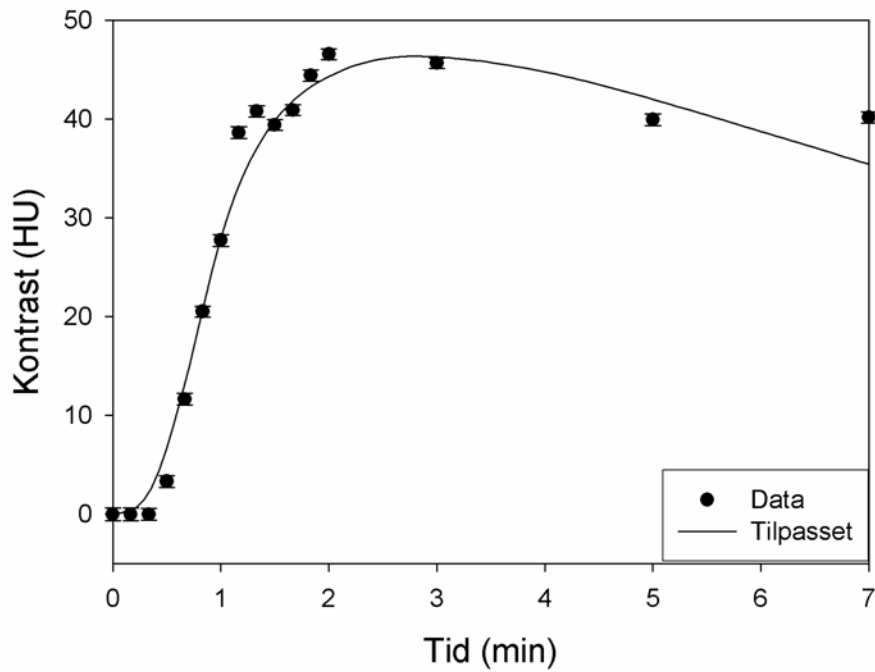
Helstruktur

For hver lymfeknute er det beregnet en TAC, TAC_{middel} , der hele lymfeknuten er ansett som et enhetsvolum. I figur 4.7-6 vises den beregnede TAC_{middel} for pasient 2 og kontroll 1 sammen med det kurvetilpassede Tofts-integralet. Standardavviket over lymfeknuten er vist for hvert beregnet datapunkt. De store standardavvikene over lymfeknuten i kontroll 1 reflekterer en stor spredning i datapunktene.

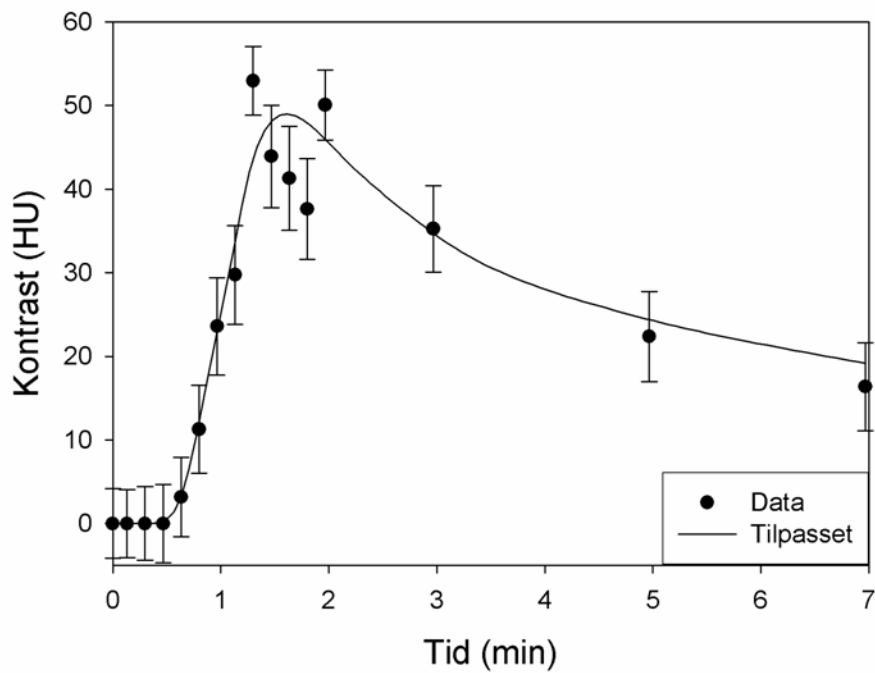
I tabell 4.7-2 vises parameterestimatene fra den ikke-lineære regresjonen for lymfeknuten i henholdsvis pasient 2 og kontroll 1. r^2 er høy for begge strukturene. Kurven for den maligne lymfeknuten har en mindre initiell helningsvinkel enn kurven for den normale lymfeknuten, hvilket gir en lavere K^{trans} -verdi for den maligne lymfeknuten. $1 - v_e$ er større for kontroll 1 enn for pasient 2. Videre er k_{ep} omtrent tre ganger så stor i kontroll 1 som i pasient 2. Dette reflekteres ved at kontrasten vaskes raskere ut i den maligne lymfeknuten enn i den normale lymfeknuten.

Parameterestimatene for hver pasient og kontroll i er listet opp i appendiks D.

a)



b)



Figur 4.7-6: TAC_{midde} for a) pasient 2 og b) kontroll 1 plottet sammen med det kurvetilpassede Tofts-integralet (heltrukken linje).

Tabell 4.7-2: Parameterestimer for kurvetilpasningen til TAC_{midde} i pasient 2 og kontroll 1.

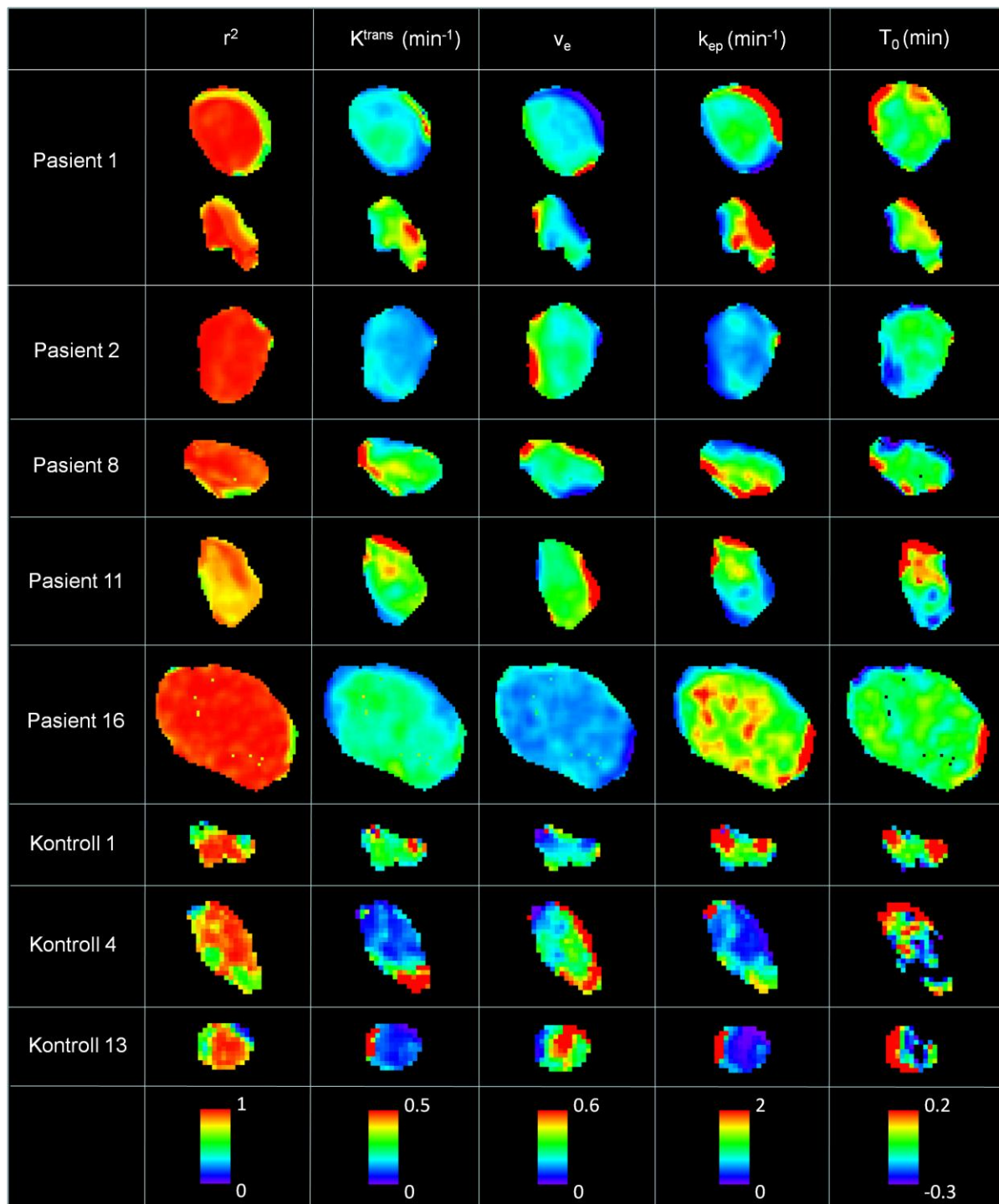
	r^2	$K^{trans} (min^{-1})$	v_e	$k_{ep} (min^{-1})$	$T_0 (min)$
Pasient 2	0,976	0,140	0,291	0,483	-0,129
Kontroll 1	0,959	0,269	0,181	1,480	0,070

Voxel

Den romlige fordelingen av r^2 og de estimerte farmakokinetiske parameterne K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 i de respektive lymfeknutene kan fremstilles ved hjelp av parameterkart som viser den estimerte verdien for hvert enkelt voxel i lymfeknuten. I figur 4.7-7 vises parameterkart for fem pasienter og tre kontroller. For r^2 og hver farmakokinetiske parameter vises fargesøyler som angir størrelsen på de respektive parameterestimaterne i voxelene. Parameterestimer mindre enn eller lik den nedre grensen vises i svart. Parameterestimer større enn eller lik den øvre grensen vises i rødt.

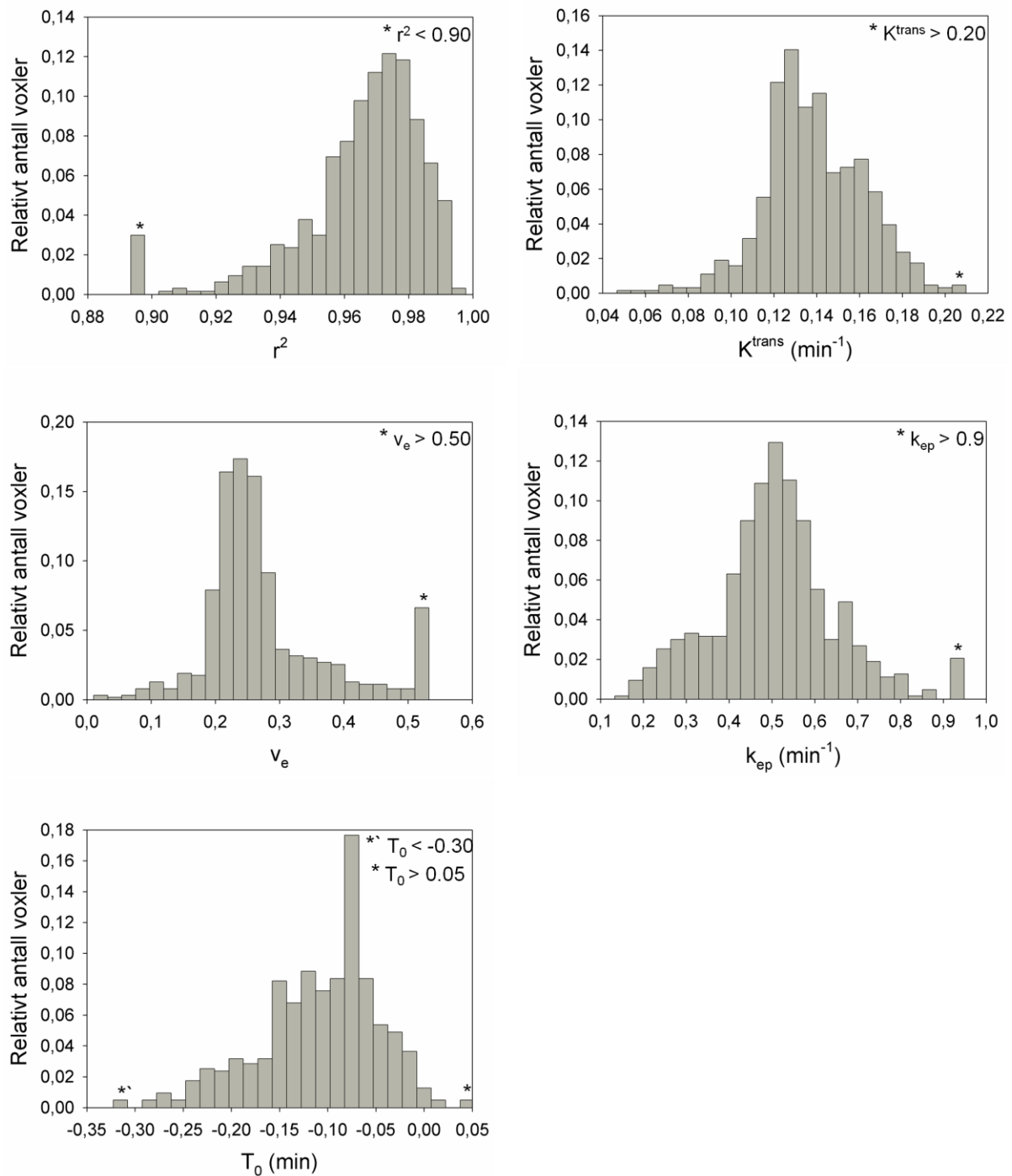
Parameterkartet over r^2 i pasientene viser en stor romlig homogenitet med høye verdier som ligger nære 1. Pasient 11 skiller seg imidlertid ut med gjennomsnittlig noe lavere verdier. Tilsvarende kart for kontrollene er mer heterogene; det finnes områder med store verdier og områder med middels store til lave verdier.

For K^{trans} finnes det større homogene områder i både pasientene og kontrollene. Hos kontroll 4 og 13 har de fleste voxelene svært lave verdier. Større homogene områder finnes også for v_e i pasientene, men kontrollene synes å være mer heterogene. Parameterkartene over k_{ep} er til en viss grad de inverterte av v_e . Også i parameterkartet over T_0 i pasientene finnes store homogene områder, med unntak av for pasient 11. For kontroll 4 og 13 finnes en stor andel voxler med svært store og svært lave parameterestimer.

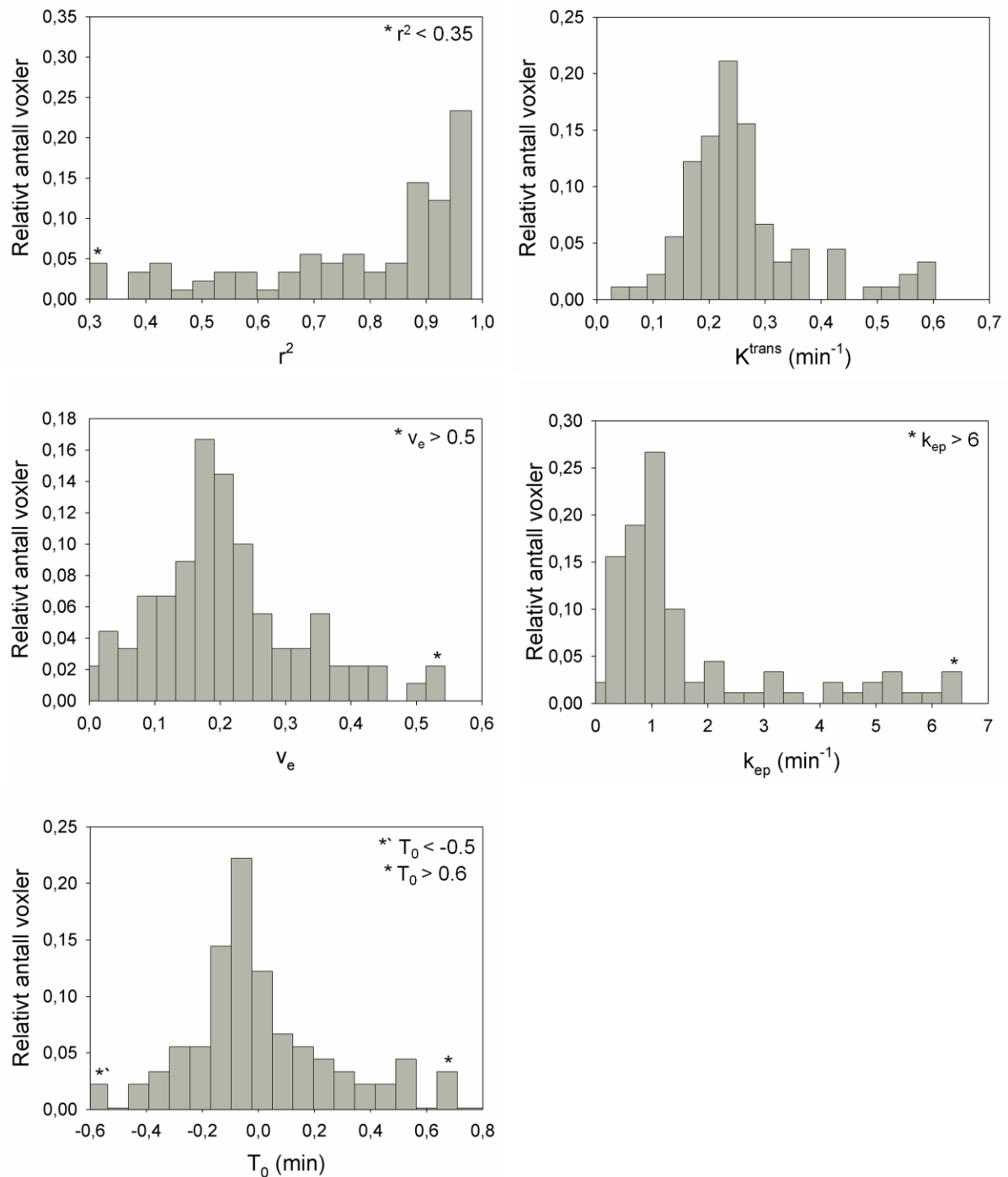


4.7-7: Parameterkart over r^2 , K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 i lymfeknuten i fem pasienter og tre kontroller. Parameterestimer mindre enn eller lik den nedre grensen angitt i fargesøylen vises i svart.

I figur 4.7-8 og 4.7-9 vises histogrammer av r^2 og parameterestimatene for K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 over lymfeknuten for henholdsvis pasient 2 og kontroll 1.



Figur 4.7-8: Histogram av r^2 og parameterestimatene av K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 i pasient 2.



Figur 4.7-9: Histogram av r^2 og parameterestimatene av K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 i kontroll 1.

Kun en liten andel av voxelene i pasient 2 har en r^2 -verdi mindre enn 0,90. I motsetning har histogrammet av r^2 for kontroll 1 en bred, heterogen fordeling. Bredden til fordelingen av K_{trans} er mindre i pasient 2 enn i kontroll 1. For v_e er fordelingsens bredde relativt lik for pasient 2 og kontroll 1. For pasient 2 er imidlertid intensiteten stor for de sentrale delintervallene, mens fordelingen er mer trekantformet for kontroll 1. For pasient 2 er

histogrammet over k_{ep} relativt symmetrisk med senter omkring 0.5 min^{-1} . For kontroll 1 er histogrammet sterkt forskjøvet mot høyre med parameterestimer helt opp til 6 min^{-1} . Fordelingen over T_0 i pasient 2 er forskjøvet mot venstre, og parameterestimaterne er hovedsakelig negative. Histogrammet over kontroll 1 er mer symmetrisk med en større bredde og senter omkring $T_0=0.0 \text{ min}$.

I appendiks D er 10-, 50- og 90-persentilen av r^2 og parameterestimaterne for K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 listet opp for hver pasient og kontroll.

4.7.5 Parameterestimer over pasientene og kontrollene

Helstruktur

I helstrukturanalysen er det for pasienter og kontroller generert henholdsvis 22 og 14 parameterestimer for hver parameter r^2 , K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 . Av dette lave antallet estimer er det laget et boksplot for hver parameter for å vise fordelingen over henholdsvis pasientene og kontrollene. For hver parameter er boksplotet for pasientene og kontrollene plottet i samme diagram (figur 4.7-10). I hvert boksplot er medianen og gjennomsnittet av parameterestimaterne vist med henholdsvis heltrukken og stiplet horisontal linje. Den grå boksen viser variasjonen med nedre og øvre grense satt av 25- og 75-persentilen av parameterestimaterne. De loddrette linjene indikerer 10- og 90-persentilen. Utenforliggende parameterestimer er markert med svarte punkter.

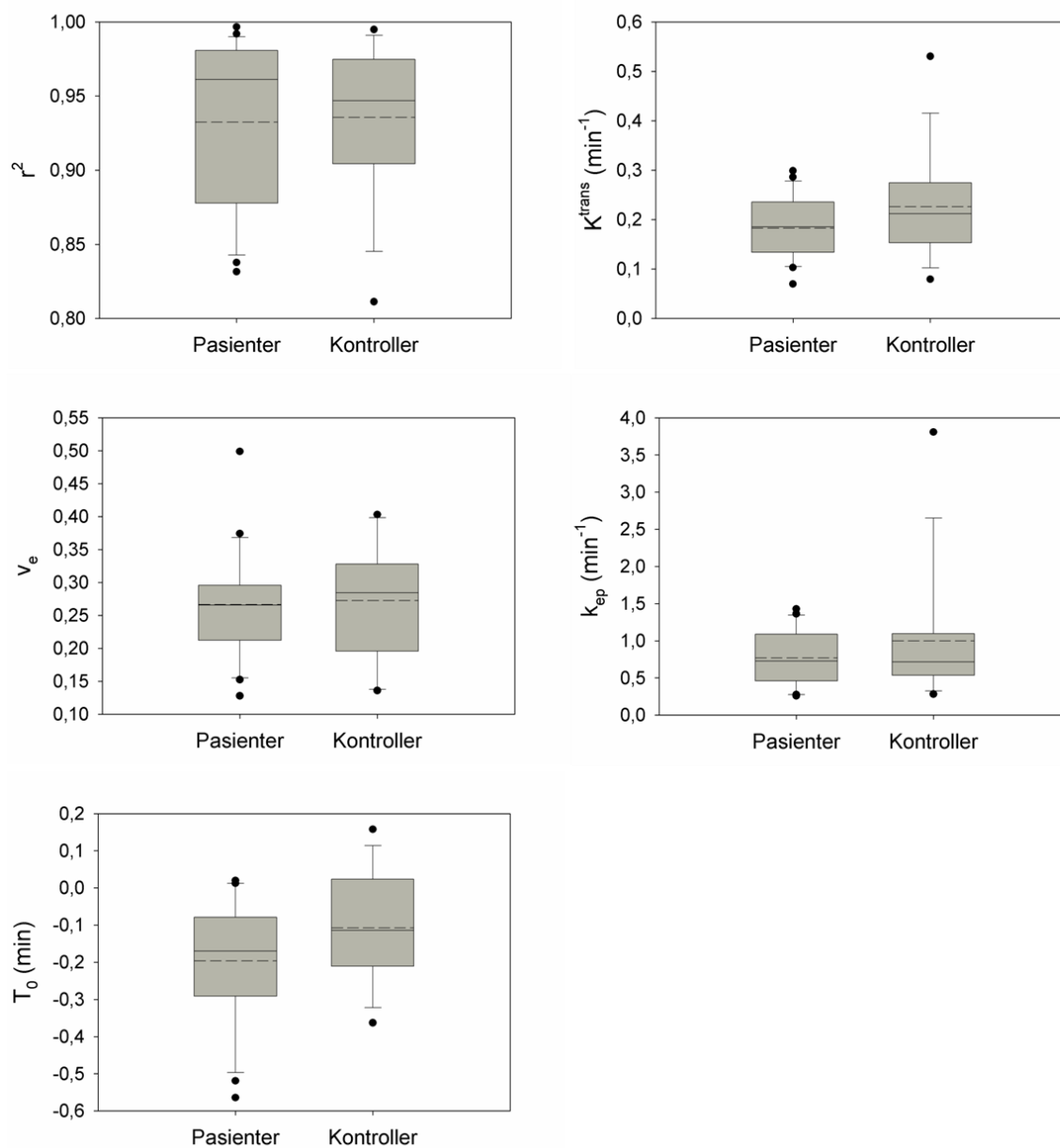
Boksplottene viser at det er en større spredning av de midterste 50 % r^2 -verdiene blant pasientene enn kontrollene. Gjennomsnittverdiene ligger for begge gruppene i overkant av 0.93 og nedenfor median. Dette indikerer at fordelingene er forskjøvet mot lavere verdier, i størst grad for pasientene.

Fordelingen med parameterestimaterne av K^{trans} synes å være nokså symmetrisk for pasientene med senter i underkant av $K^{\text{trans}}=0.2 \text{ min}^{-1}$. Fordelingen over kontrollene har en større spredning og er noe forskjøvet mot større verdier.

For volumfraksjonen v_e er det en større spredning blant de midterste 50 % parameterestimaterne hos kontrollene enn hos pasientene. I begge fordelingene ligger medianen i intervallet $v_e=0.25\text{-}0.30$.

Blant både pasientene og kontrollene finnes de midterste 50 % parameterestimaterne av k_{ep} i eller omkring intervallet $0.5\text{-}1.0 \text{ min}^{-1}$. Fordelingen over pasientene er relativt symmetrisk.

Fordelingen av T_0 synes for pasientene å være forskjøvet mot lave verdier med flest negative estimer. For kontrollene er fordelingen relativt symmetrisk, og parameter-estimatene er forskjøvet mot større verdier sammenlignet med pasientene.



Figur 4.7-10: I diagrammene vises boksplot over henholdsvis pasientene og kontrollene for r^2 og parameterestimatene av K^{trans} , V_e , k_{ep} og T_0 i helstruktur-analysen.

Voxel

I figur 4.7-11 og 4.7-12 vises 20-, 50- og 80-persentilhistogrammene for r^2 og parameter-estimatene av K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 over henholdsvis pasientene og kontrollene.

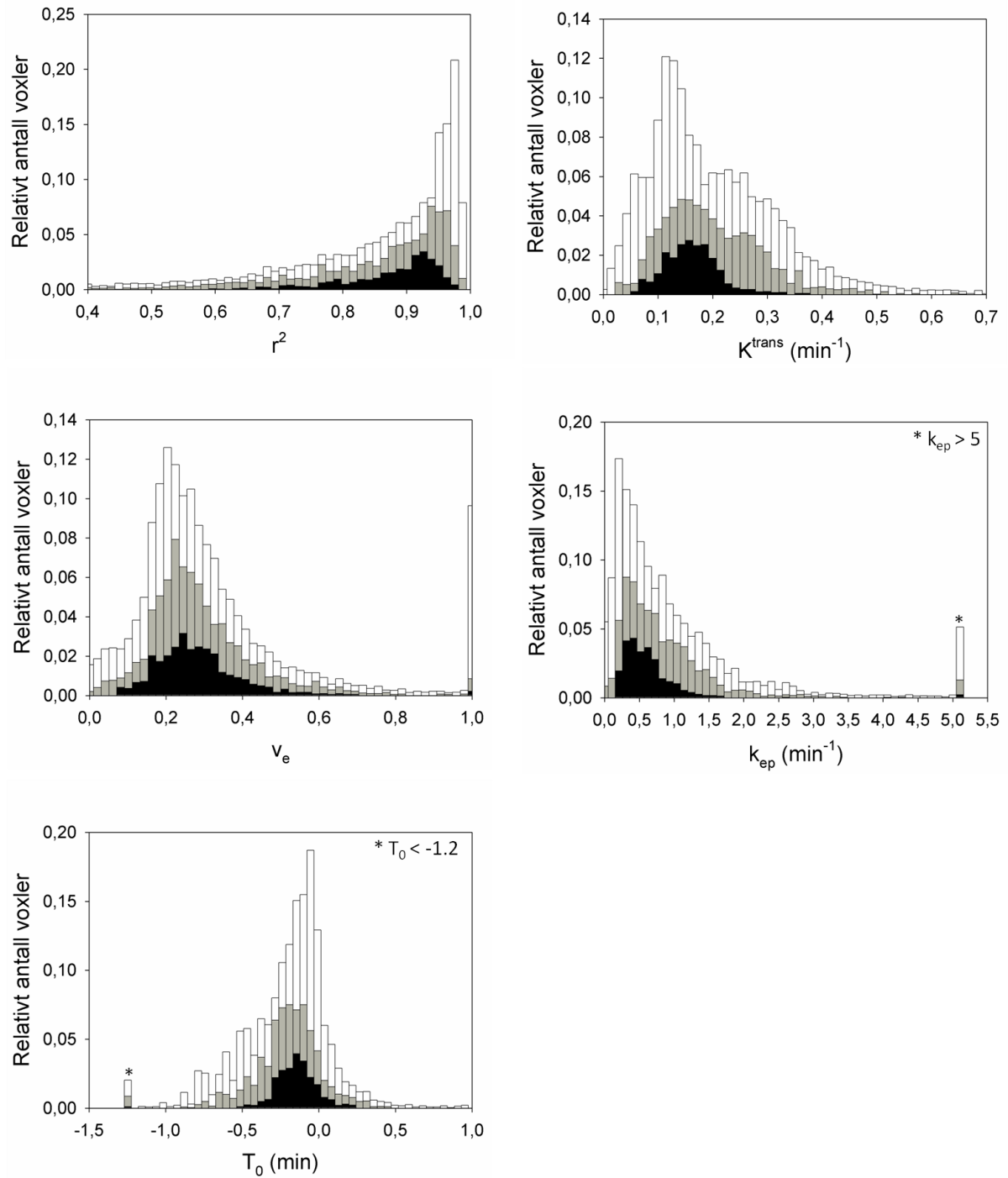
Persentilhistogrammene for r^2 over både pasientene og kontrollene er forskjøvet mot venstre. For pasientene er intensiteten lav i intervallet 0-0.6, og avstanden mellom persentilhistogrammene øker med større verdier. For kontrollene er histogrammene forskjøvet mot venstre i større grad.

50- og 80-persentilhistogrammene for K^{trans} er forskjøvet mot høyre for både pasientene og kontrollene. Fordelingenes bredde er størst for kontrollene.

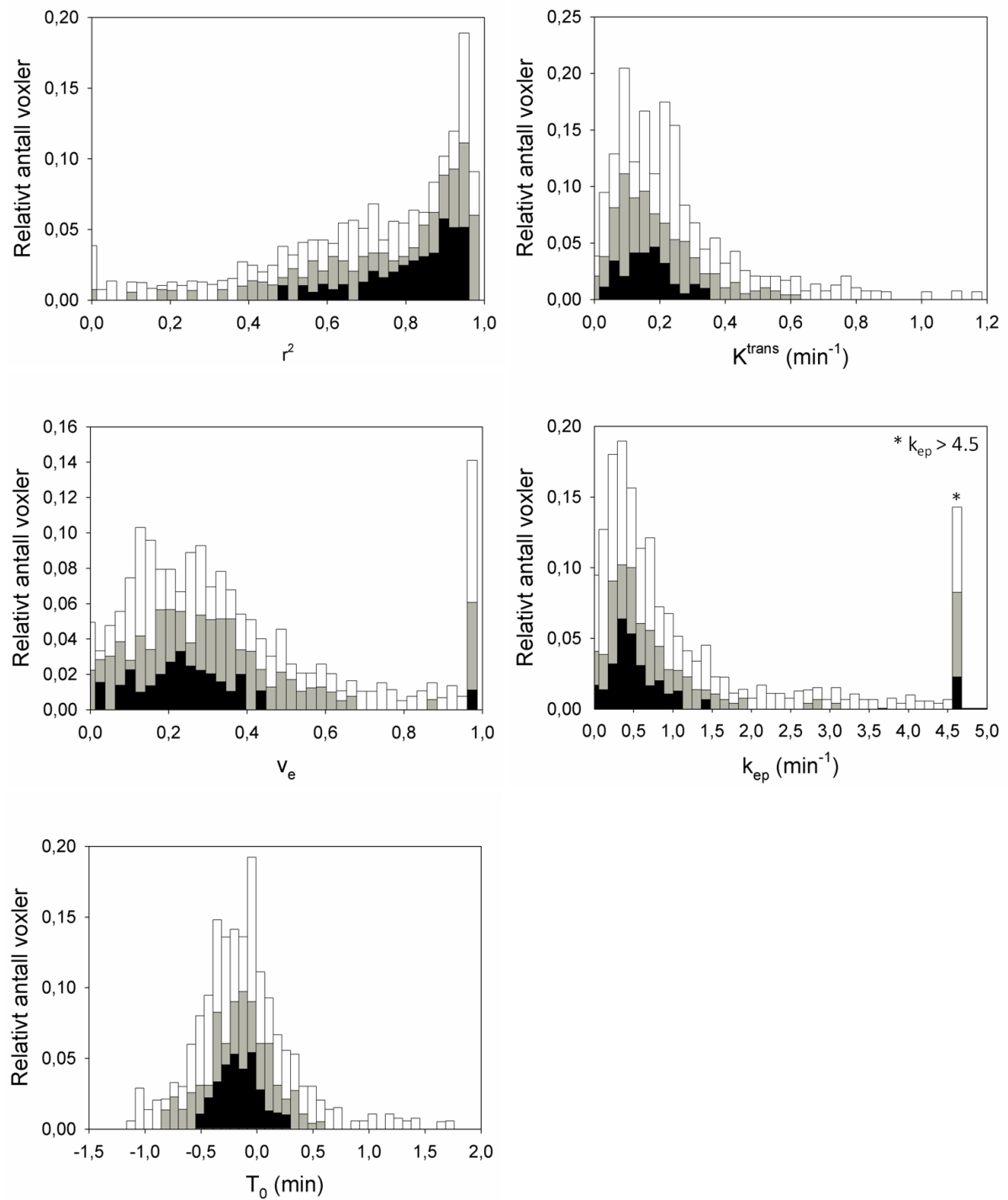
Persentilhistogrammene for v_e synes for pasientene å være mer normalfordelt, men med en hale mot store verdier. For kontrollene er histogrammene brede og forskjøvet mot høyre. For $v_e=1$ observeres en stor og avvikende intensitet for alle persentilhistogrammene, spesielt for kontrollene.

For både pasientene og kontrollene er persentilhistogrammene for k_{ep} sterkt forskjøvet mot høyre. Avstanden mellom persentilhistogrammene øker mot deres sammenfallende toppunkter. Det finnes en rekke store avvikende verdier, spesielt for kontrollene.

For pasientene er 50- og 80-persentilhistogrammet for transittiden T_0 forskjøvet mot venstre. For kontrollene er histogrammene mer symmetrisk, og de har en større bredde.



Figur 4.7-11: I diagrammene vises 20-, 50- og 80-persentilhistogrammene med henholdsvis svarte, grå og hvite søyler for r^2 og parameterestimatene av K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 over pasientene.



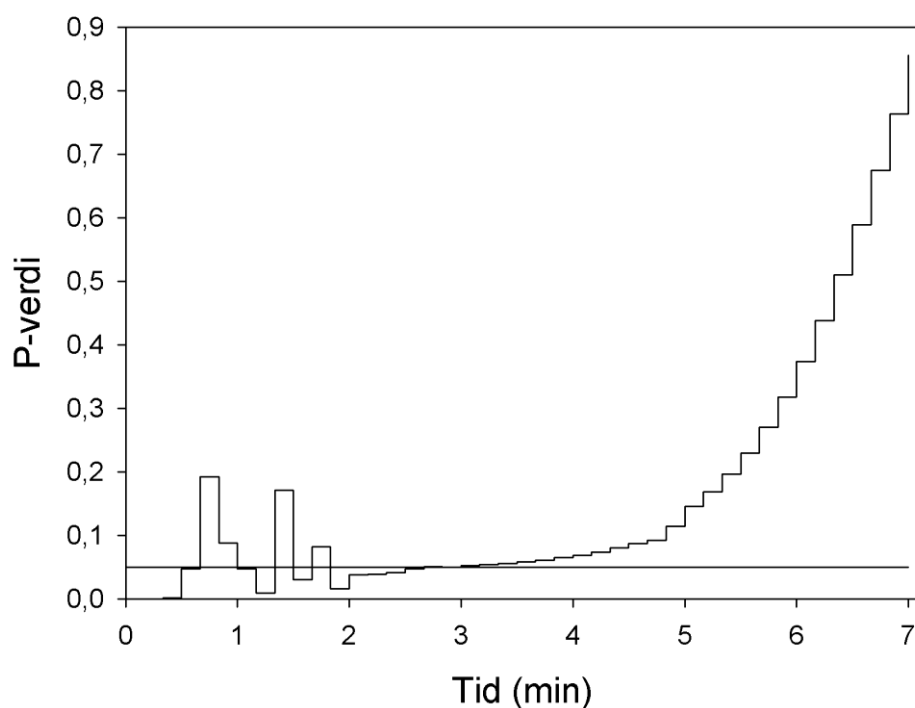
Figur 4.7-12: I diagrammene vises 20-, 50- og 80-persentilhistogrammene med henholdsvis svarte, grå og hvite søyler for r^2 og parameterestimatene av K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 over kontrollene.

5. Logistisk regresjon

5.1 TAC

5.1.1 Helstruktur

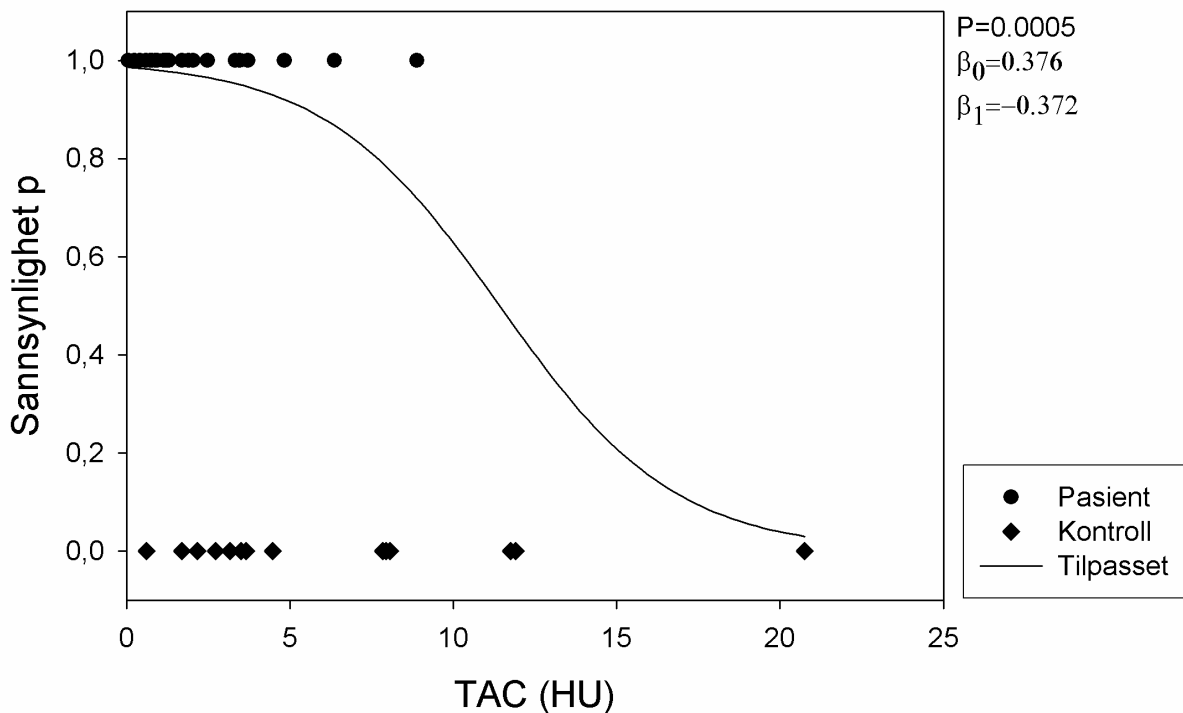
For hvert tidspunkt t i den interpolerte tidsvektoren finnes to utvalg med henholdsvis pasientenes og kontrollenes verdi på TAC_{middel} i det aktuelle tidspunktet. Det er utført logistisk regresjon for disse to utvalgene for hvert tidspunkt, med unntak av $t=0$, for å teste om utvalgene er signifikant forskjellige og om parameteren dermed kan brukes til å skille mellom pasientene og kontrollene. I figur 5.1-1 er de resulterende p-verdiene plottet som funksjon av i alt 42 tidspunkt.



Figur 5.1-1: P-verdier fra den logistiske regresjonen for utvalgene med henholdsvis pasientenes og kontrollenes TAC_{middel} for hvert tidspunkt i den interpolerte tidsvektoren plottet som funksjon av tid.

For 11 av tidspunktene fås statistisk signifikans. Regresjonskoeffisienten β_1 er mindre enn null ved alle 42 tidspunkt. Ved tiden 0.17 min etter kontrastmiddelinjeksjonen er p-verdien lik 0.0005, det vil si at de korresponderende beregnede TAC-verdiene kan brukes til å skille mellom pasientene og kontrollene.

I figur 5.1-2 er den tilpassede logit-funksjonen plottet som funksjon av TAC sammen med TAC-verdiene for pasientene og kontrollene. Regresjonskoeffisienten β_1 er mindre enn null, og sannsynligheten for at en lymfeknute klassifiseres som malign, det vil si $p=P(y=1)$, for en gitt TAC-verdi, avtar med økende verdi på TAC.



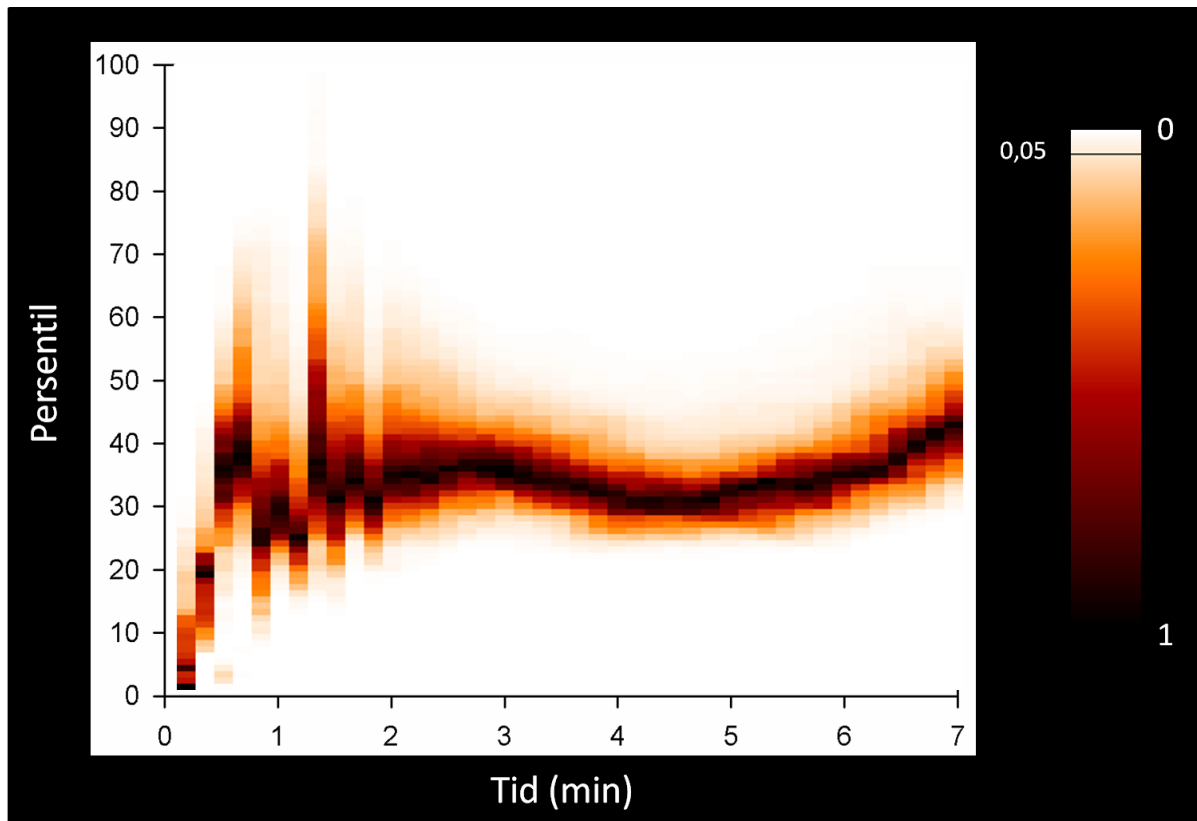
Figur 5.1-2: Den tilpassede logit-funksjonen som funksjon av TAC_{middel} i tidspunktet $t=0.17$ min plottet sammen med TAC_{middel} for hver pasient og kontroll. Den dikotome avhengige variabelen, y , er satt til henholdsvis 1 og 0 for pasientene og kontrollene. På y -aksen fremkommer sannsynligheten for at en lymfeknute klassifiseres som malign, det vil si $p=P(y=1)$, for en gitt TAC_{middel} -verdi (x -aksen).

I denne delen av den statistiske analysen testes $n=42$ uavhengige nullhypoteser, se kapittel 3.6. For å ta hensyn til multipl hypotesetesting utføres Holm-Bonferroni-prosedyren over de beregnede p -verdiene. Dette resulterer i en signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene i TAC_{middel} kun for $t=0.17$ min.

5.1.2 Voxel

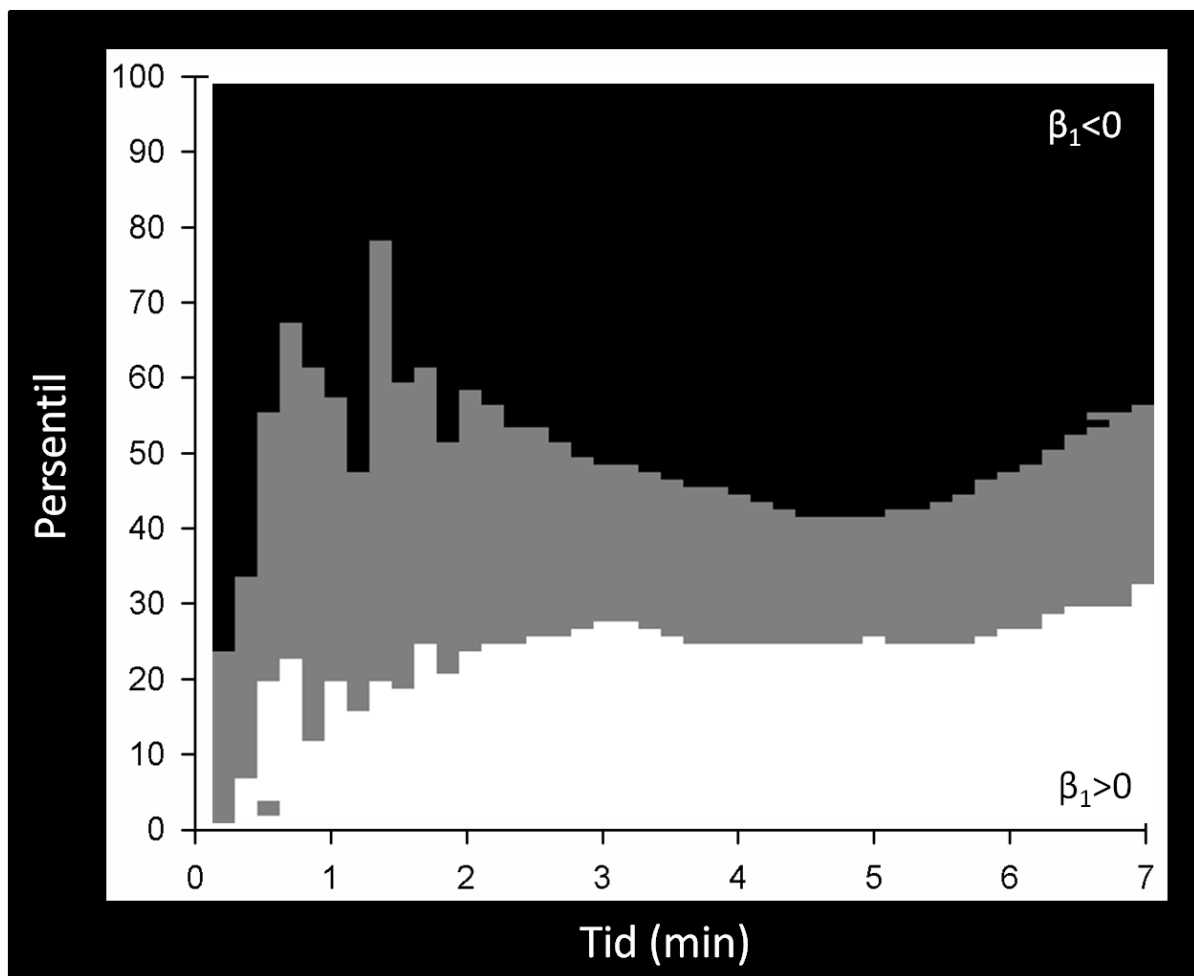
Siden det for hvert tidspunkt finnes en populasjon av kontrastverdier, kan det være hensiktsmessig å teste for flere verdier enn kun medianen av fordelingen. I dette studiet er nullhypotesen testet for hver persentil i intervallet 1-99 av TAC_{voxel} for alle tidspunkt, unntatt $t=0$, der det antas at den beregnede kontrastforsterkningen er null eller svært lav for alle voxelene. På den måten er det testet for en statistisk signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene over hele fordelingen av TAC_{voxel} for hvert tidspunkt.

I figur 5.1-3 vises de resulterende p-verdiene for 1-99-persentilen ved alle tidspunktene i den interpolerte tidsvektoren. P-verdiene er fremstilt ved hjelp av en rød fargeskala. Kun for 79–99-persentilen finnes en signifikant forskjell for alle tidspunktene. Spesielt for de mest sentrale persentilene finnes få tidspunkter med statistisk signifikans.



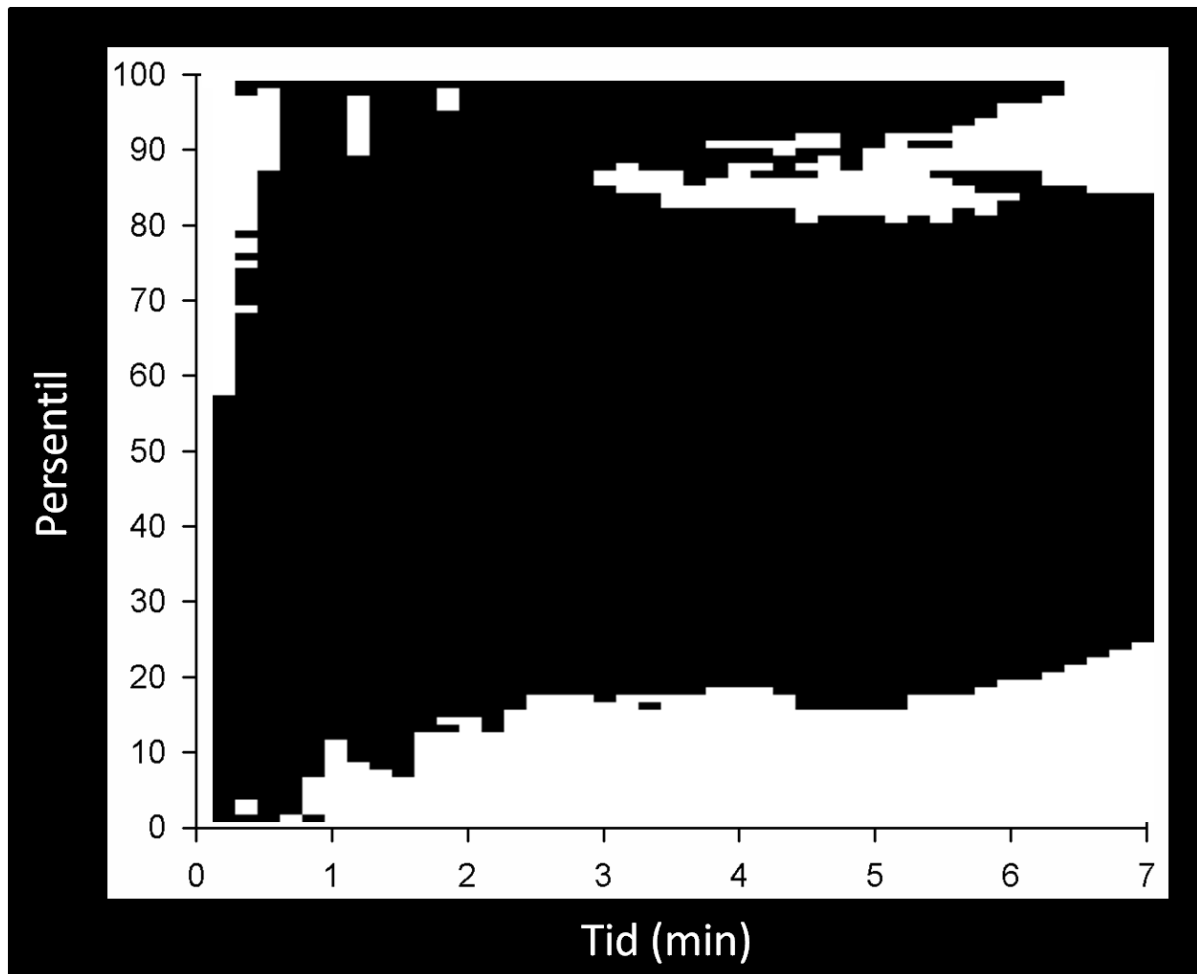
Figur 5.1-3: P-verdiene fra den logistiske regresjonen for 1-99 persentilen av TAC_{voxel} for hvert tidspunkt i den interpolerte tidsvektoren er fremstilt ved hjelp av en rød fargeskala. I søylen til høyre for diagrammet vises fargeskalaen der signifikansnivået, $\alpha=0.05$, er markert med en horisontal linje.

I figur 5.1-4 vises et kart over fortegnet til β_1 som funksjon av persentil og tidspunkt etter kontrastmiddelinjeksjonen for områder med statistisk signifikans. $\beta_1 < 0$ for parameterne i området markert med svart og $\beta_1 > 0$ i det hvite området. For parameterne i det grå området finnes ingen statistisk signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene. Områdene med henholdsvis positiv og negativ regresjonskoeffisient er adskilt av dette området uten signifikans. At $\beta_1 < 0$ indikerer at sannsynligheten for at en lymfeknute klassifiseres som malign avtar med økende verdi av TAC. Omvendt indikerer en positiv β_1 at sannsynligheten øker med økende verdi av TAC.



Figur 5.1-4: I diagrammet vises fortegnet på regresjonskoeffisienten β_1 som funksjon av persentil av TAC_{voxel} og tid etter kontrastmiddelinjeksjonen. I det grå området finnes ingen statistisk signifikans. For parameterne som er signifikant forskjellige for pasientene og kontrollene, er områder med negativ β_1 markert med svart og områder med positiv β_1 markert med hvitt.

For å ta hensyn til statistisk inferens er Holm-Bonferroni-prosedyren introdusert og utført over de beregnede p-verdiene. Siden det utføres 4158 (42x99) uavhengige hypotesetester, settes $n=4158$. I figur 5.1-5 vises områdene der nullhypotesen er akseptert med svart, mens det for de resterende områdene, markert med hvitt, finnes en signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene. Den statistiske signifikansen elimineres i stor grad for de høye persentilene, mens det fortsatt finnes et større område med signifikans for de lave persentilene.

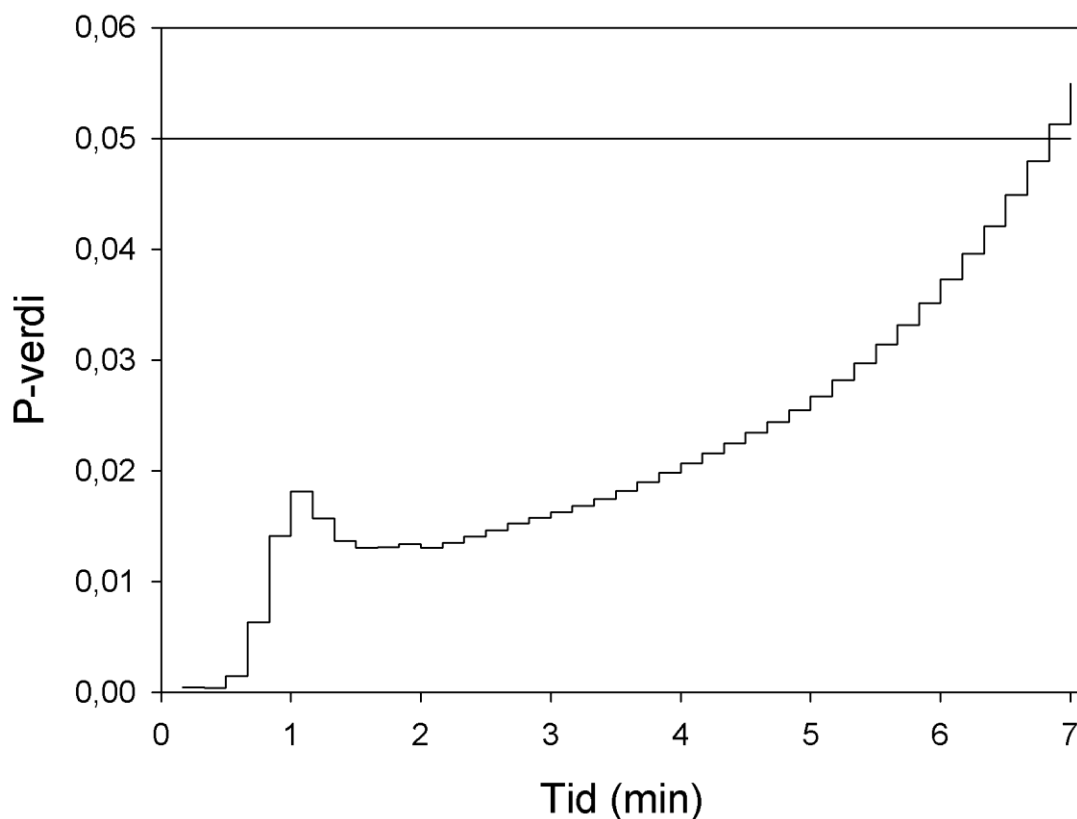


Figur 5.1-5: Diagrammet reflekterer resultatene av den statistiske analysen etter utføring av Holm-Bonferroni-prosedyren over p-verdiene visualisert i figur 5.1-3. Områdene der nullhypotesen er beholdt og der den er forkastet, er markert med henholdsvis svart og hvitt. Forkasting av nullhypotesen indikerer at det finnes en robust statistisk signifikant forskjell mellom parameterutvalgene for henholdsvis pasientene og kontrollene.

5.2 AUC

5.2.1 Helstruktur

Integralet av TAC_{middel} opp til hvert tidspunkt i den interpolerte tidsvektoren, AUC_{middel} , er beregnet for hver lymfeknute. For hvert tidspunkt finnes dermed to utvalg med henholdsvis pasientenes og kontrollenes verdi på AUC_{middel} i det aktuelle tidspunktet. I figur 5.2-1 vises de beregnede p-verdiene fra den logistiske regresjonen over de to utvalgene for hvert tidspunkt, med unntak av $t=0$.

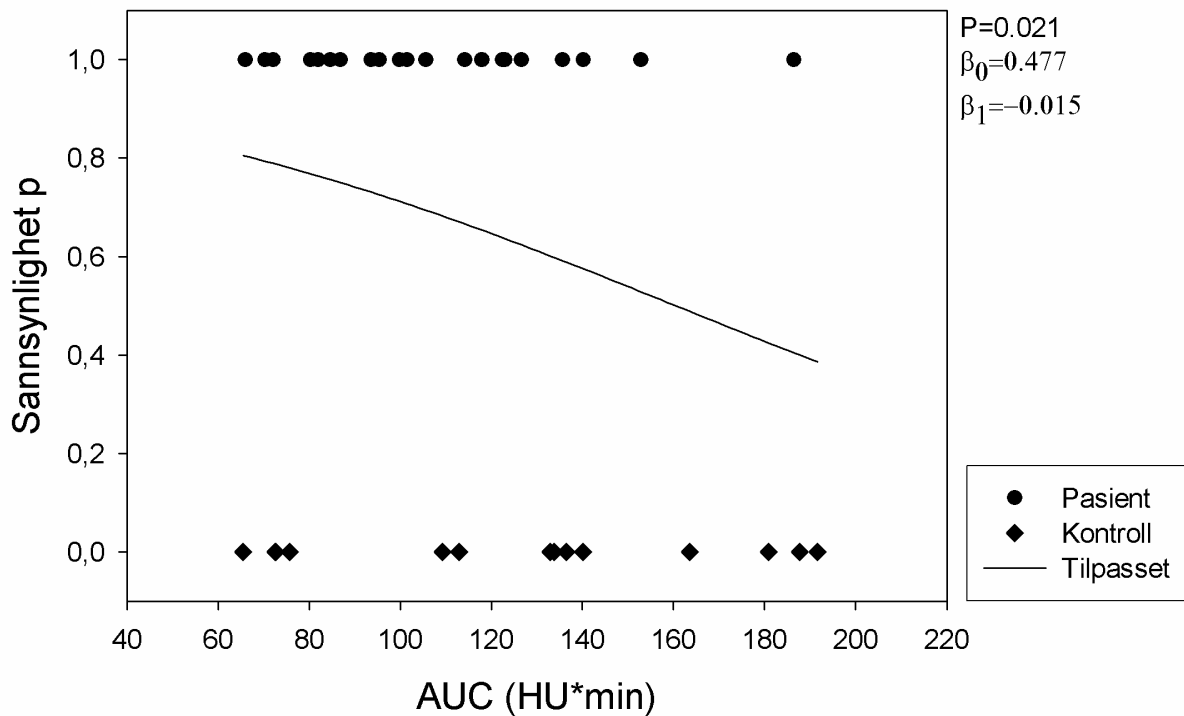


Figur 5.2-1: P-verdier fra den logistiske regresjonen over utvalgene med henholdsvis pasientenes og kontrollenes AUC_{middel} for hvert tidspunkt i den interpolerte tidsvektoren.

P-verdien øker med økende tid etter kontrastmiddelinjeksjonen, og for alle unntatt de to siste tidspunktene, $t=6.8$ og 7 min etter kontrastmiddelinjeksjonen, er p-verdien mindre enn 0.05 . For alle statistisk signifikante tidspunkt er $\beta_1 < 0$.

I figur 5.2-2 er den tilpassede logit-funksjonen plottet som funksjon av AUC_{middel} for $t=4$ min. Figuren viser også de korresponderende AUC_{middel} -verdiene til pasientene og kontrollene. Den beregnede p-verdien er 0.021 og β_1 er -0.015.

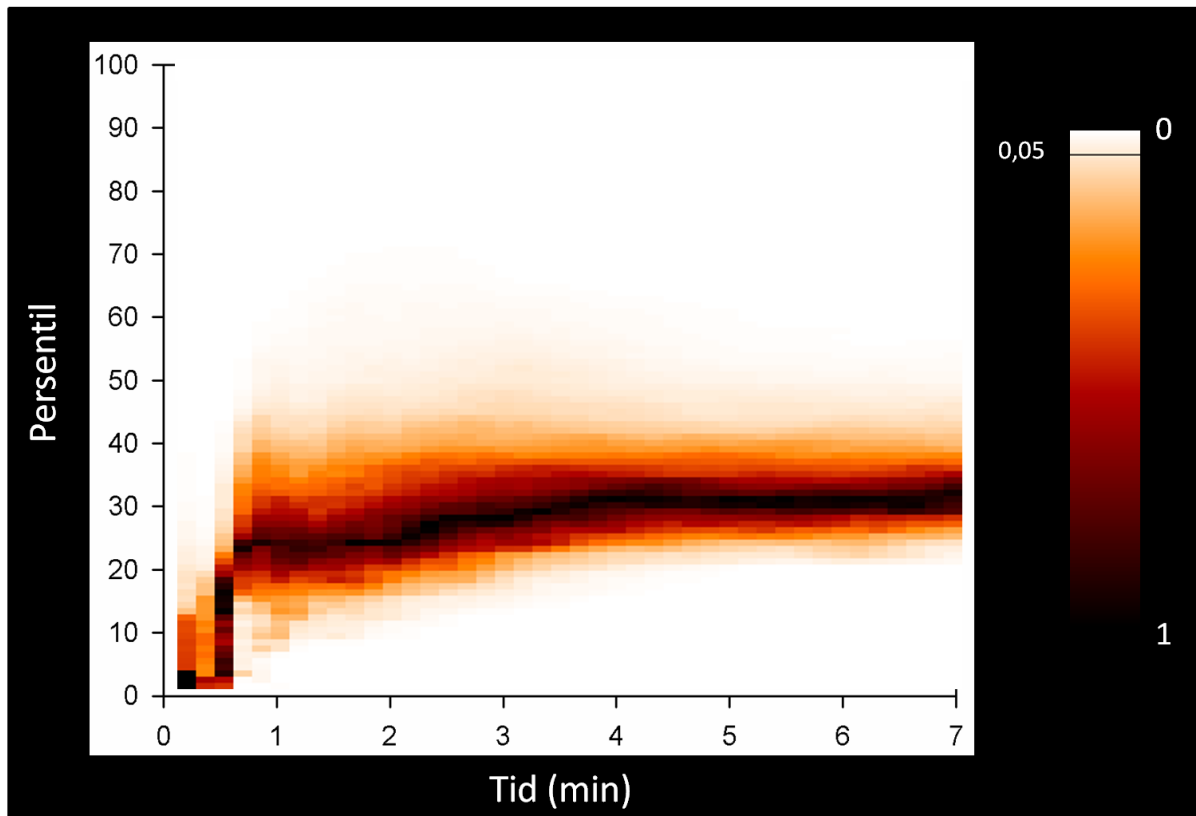
Etter utføring av Holm-Bonferroni-prosedyren over de $n=42$ uavhengige hypotese-testene finnes en statistisk signifikant forskjell mellom utvalgene for kun $t=0.17$ og 0.33 min.



Figur 5.2-2: Den tilpassede logit-funksjonen som funksjon av AUC_{middel} i tidspunktet $t=4$ min er plottet sammen AUC_{middel} for hver pasient og kontroll.

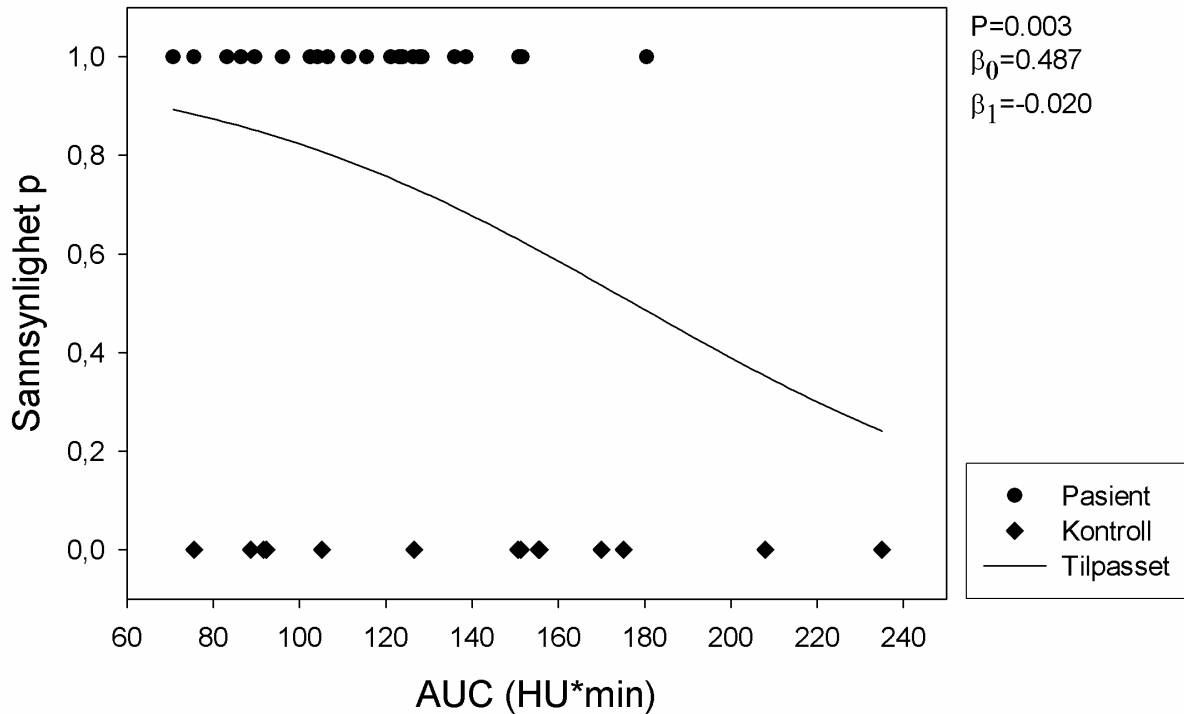
5.2.2 Voxel

Som for TAC_{voxel} er det for hvert tidspunkt i den interpolerte tidsvektoren, med unntak av $t=0$, testet for en statistisk signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene for 1-99-persentilen av AUC_{voxel} . I figur 5.2-3 vises p-verdiene fra den logistiske regresjonen. For 50-99-persentilen finnes en signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene over hele tidsvektoren.



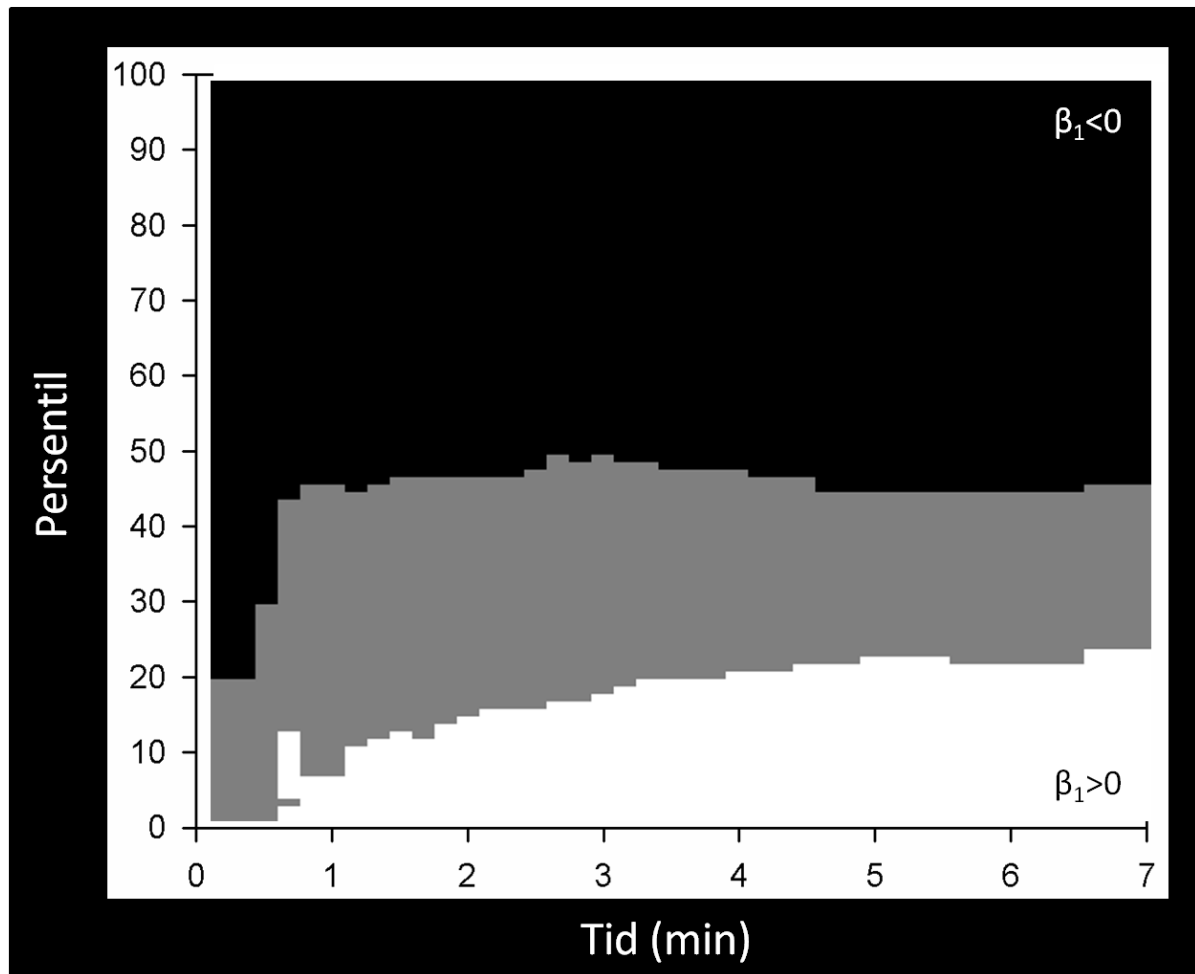
Figur 5.2-3: P-verdiene fra den logistiske regresjonen for 1-99-persentilen av AUC_{voxel} for hvert tidspunkt i den interpolerte tidsvektoren er fremstilt ved hjelp av en rød fargeskala.

For 65-persentilen av AUC_{voxel} ved $t=4$ min er p-verdien lik 0.003. I figur 5.2-4 er den tilpassede logit-funksjonen plottet som funksjon av AUC_{voxel} sammen med AUC_{voxel} -verdiene for pasientene og kontrollene. β_1 er negativ.



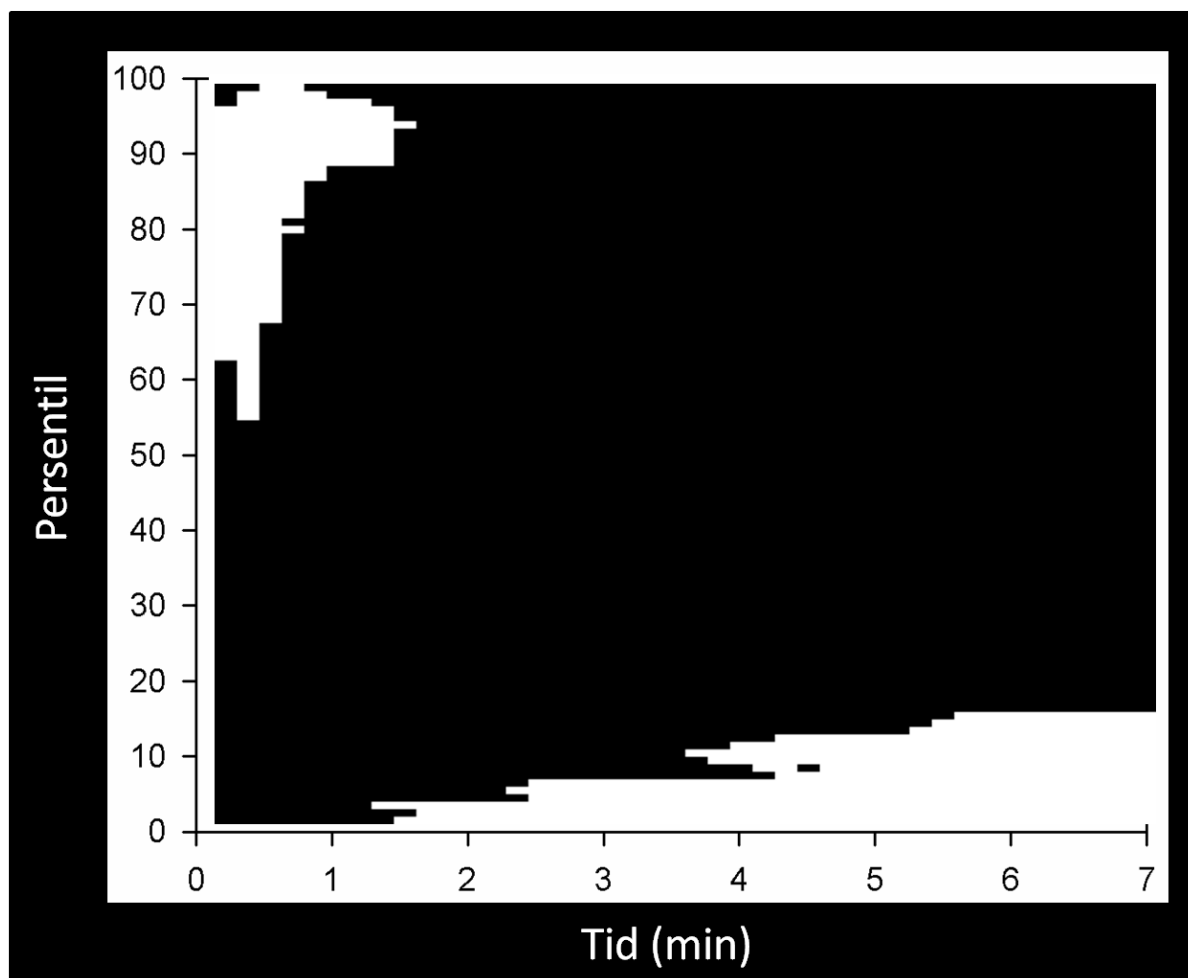
Figur 5.2-4: Den tilpassede logit-funksjonen som funksjon av 65-persentilen av AUC_{voxel} i tidspunktet $t=4$ min er plottet sammen med AUC_{voxel} for hver pasient og kontroll.

I figur 5.2-5 vises et diagram med fortegnet på β_1 som funksjon av tid etter kontrastmiddelinjeksjonen og persentil av AUC_{voxel} . Som i voxelanalysen av TAC adskilles to områder med henholdsvis negativ og positiv regresjonskoeffisient av det ikke-signifikante området. For de største persentilene med signifikans avtar sannsynlighet p for at en lymfeknute klassifiseres som malign med økende verdi på AUC. For de laveste persentilene med signifikans øker p med økende verdi på AUC. Dette korresponderer med de tilsvarende data for TAC_{voxel} .



Figur 5.2-5: I diagrammet vises fortegnet på regresjonskoeffisienten β_1 som funksjon av persentil og tid etter kontrastmiddelinjeksjonen. I det grå området finnes ingen statistisk signifikans. For parameterne som er signifikant forskjellige for pasientene og kontrollene, er områder med negativ β_1 markert med svart og områder med positiv β_1 markert med hvitt.

Ved utføring av Holm-Bonferroni prosedyren over de $n=4158$ avhengige hypotesetestene beholdes svært mange av nullhypotesene. I figur 5.2-6 vises et diagram over de $n=4158$ parameterne det er testet for. Områder med robuste p-verdier og som fortsatt representerer parametere som kan brukes til å skille mellom pasientene og kontrollene er markert med hvitt, og ikke-signifikante områder er markert med svart. For de laveste persentilene beholdes den statistiske signifikansen for flere av tidspunktene i den interpolerte tidsvektoren.



Figur 5.2-6: Diagrammet reflekterer resultatene av den statistiske analysen etter utføring av Holm-Bonferroni-prosedyren over p-verdiene visualisert i figur 5.2-4. Tilfellene der nullhypotesen er beholdt og der den er forkastet, er markert med henholdsvis svart og hvitt.

5.3 Farmakokinetiske parametere

5.3.1 Helstruktur

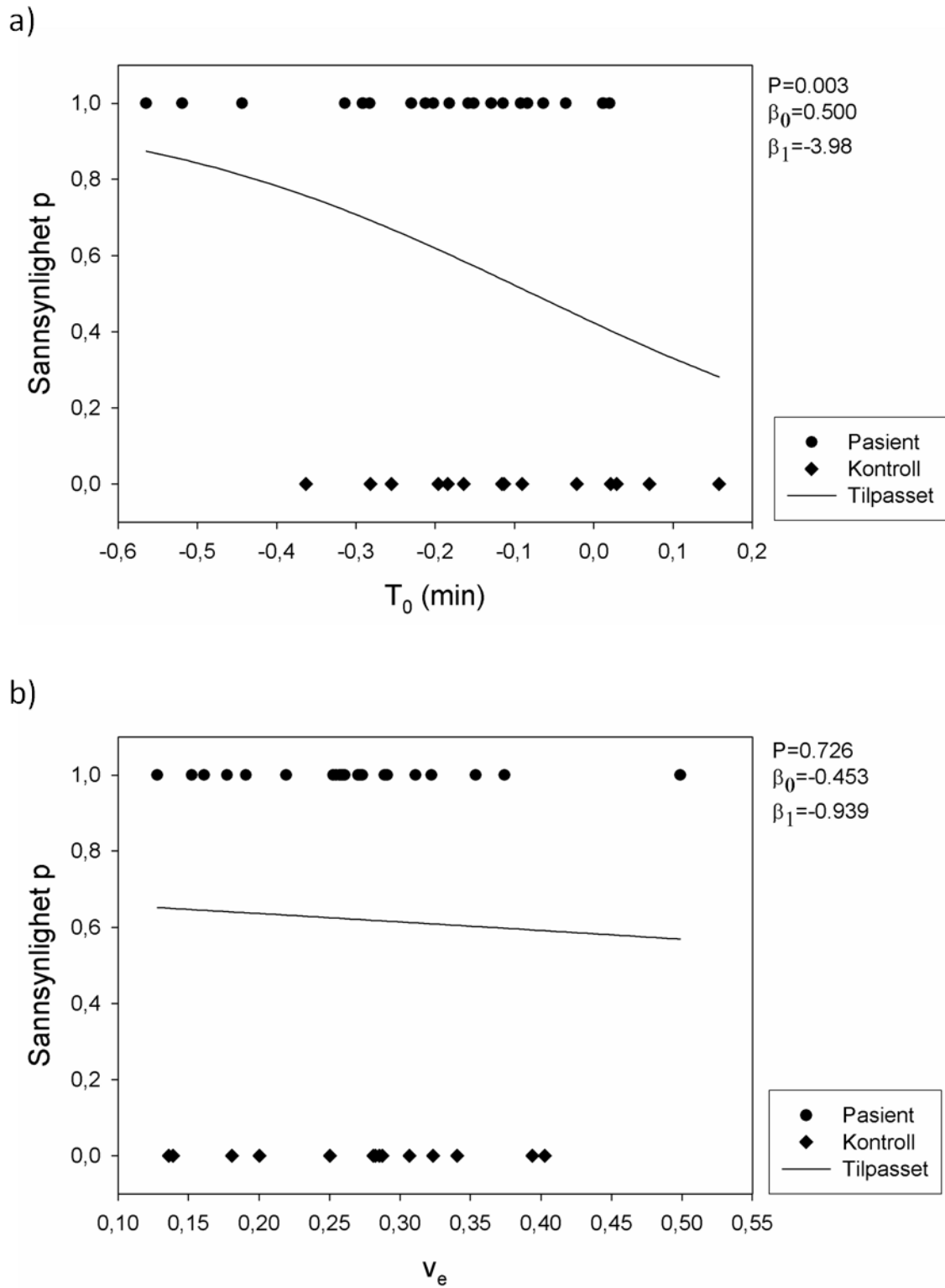
I helstrukturanalysen er en TAC beregnet for hver lymfeknute. For hver farmakokinetiske parameter finnes derfor to utvalg. Utvalgene består av parameterestimatene for henholdsvis pasientene og kontrollene. I tabell 5.3-1 vises de beregnede p-verdien for henholdsvis K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 sammen med β_1 og dens standardavvik.

For K^{trans} og T_0 er p-verdiene statistisk signifikante. De korresponderende estimerte β_1 er negative. Altså vil sannsynligheten for at en lymfeknute klassifiseres som malign, avta med økende parameterestimat. Etter utførelsen av Holm-Bonferroni-prosedyren over de $n=4$ avhengige parameterne, er p-verdien for T_0 fortsatt statistisk signifikant.

Tabell 5.3-1: De beregnede p-verdiene for de farmakokinetiske parameterne K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 i helstrukturanalysen og korresponderende regresjonskoeffisient β_1 og dens standardavvik $S(\beta_1)$.

Parameter	K^{trans}	v_e	k_{ep}	T_0
P-verdi	0,030	0,726	0,175	0,003
β_1	-6,80	-0,939	-0,632	-3,98
$S(\beta_1)$	3,14	2,68	0,466	1,33

I figur 5.3-1 er den tilpassede logit-funksjonen plottet som funksjon av estimert T_0 og estimert v_e sammen med parameterestimatene for henholdsvis pasientene og kontrollene. Den beregnede p-verdien er henholdsvis 0.003 og 0.726 for T_0 og v_e . For parameterestimatet av v_e er p-verdien ikke statistisk signifikant. Det reflekteres i figur 5.2-1 ved at sannsynligheten for å klassifisere en lymfeknute som malign, avtar lite med økende parameterestimat for v_e .



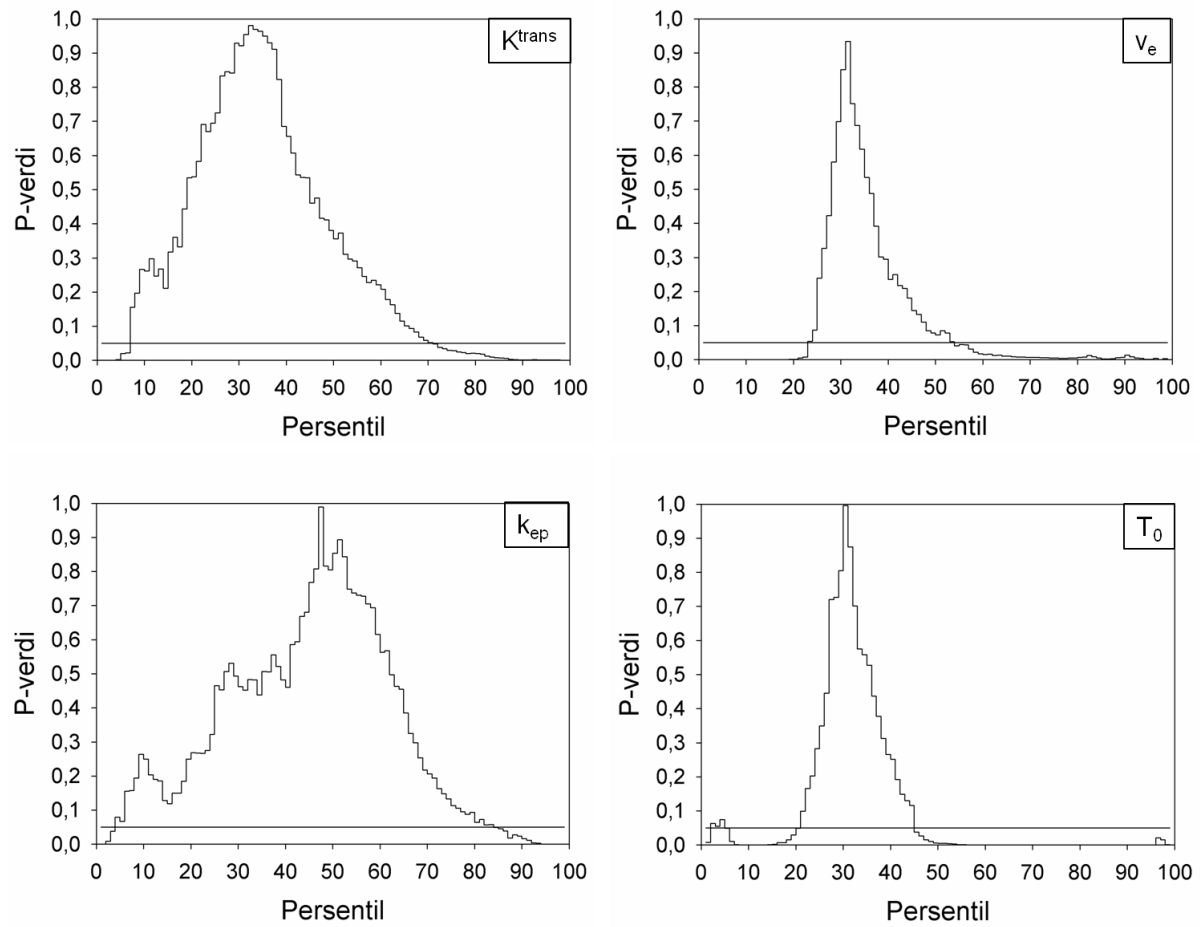
Figur 5.3-1: Den tilpassede logit-funksjonen som funksjon av a) estimert T_0 og b) estimert V_e plottet sammen med parameterestimatet for hver pasient og kontroll.

5.3.2 Voxel

For hver farmakokinetiske parameter er hver pasient og kontroll representert med et sett med parameterestimer lik antall voxler i lymfeknuten. I figur 5.3-2 vises de beregnede p-verdiene for hver av de farmakokinetiske parameterne K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 som funksjon av persentil.

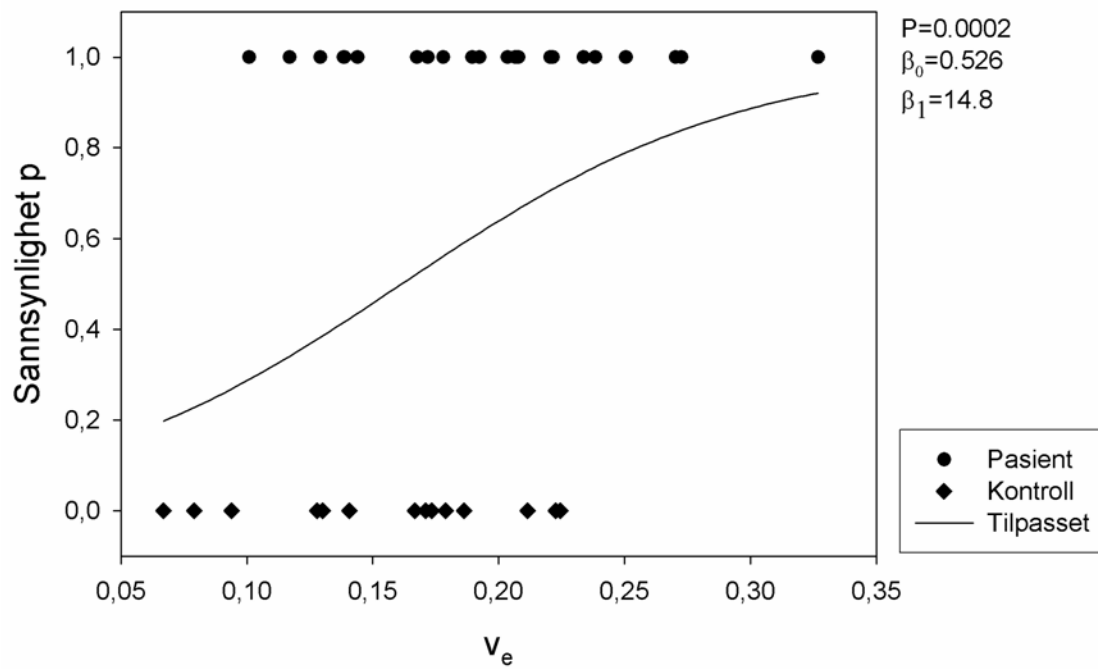
For K^{trans} finnes en statistisk signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene for 1-6- og 71-99-persentilen. For k_{ep} er intervallene med signifikante persentiler smalere, og p-verdien er statistisk signifikant for 1-3- og 84-99-persentilen. For v_e og T_0 kan flere av de 99 persentilene brukes til å skille mellom pasientene og kontrollene. Dette er henholdsvis 1-22- og 54-99-persentilen av v_e og 1-, 6-20- og 45-99-persentilen av T_0 . Persentilene som gir en signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene er i hovedsak delt opp i to områder, et ovenfor og et nedenfor et område med sentrale persentiler rundt medianen med korresponderende ikke-signifikante p-verdier.

I figur 5.2-3 er den tilpassede logit-funksjonen plottet for henholdsvis 18- og 66-persentilen av parameterestimatene av v_e med korresponderende p-verdier på 0.0002 og 0.008. Den estimerte regresjonskoeffisienten β_1 er henholdsvis positiv og negativ for de to funksjonene, og dette indikerer at $p=P(y=1)$ henholdsvis øker og avtar med økende parameterestimat for v_e .

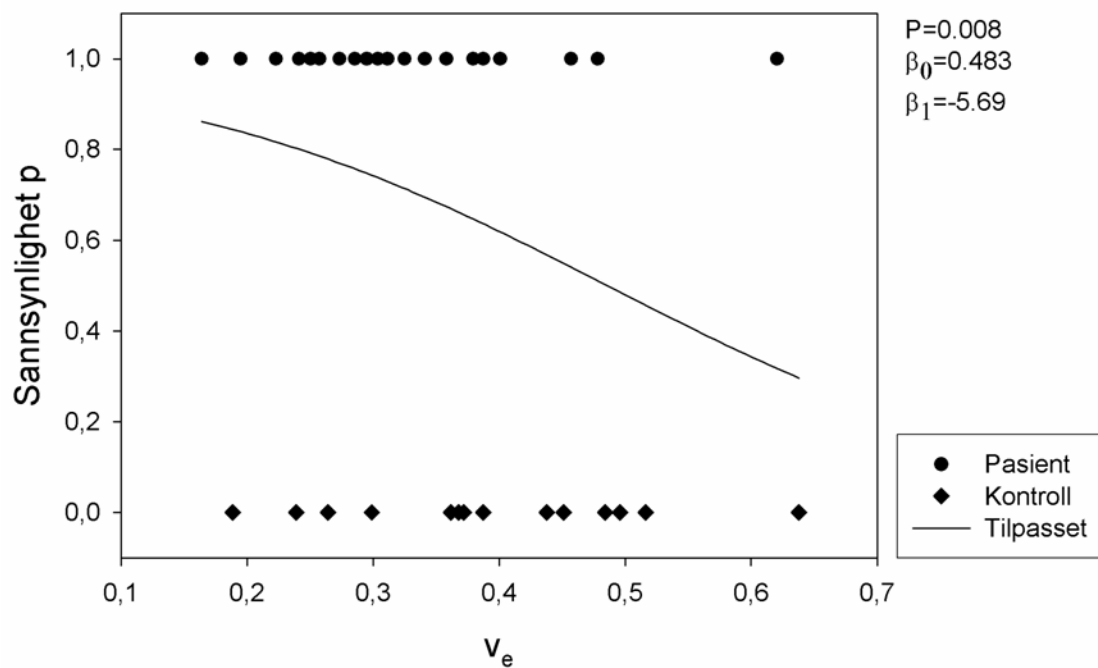


Figur 5.3-2: Beregnet p -verdi plottet som funksjon av persentil for K^{trans} , V_e , k_{ep} og T_0 . Signifikansnivået $\alpha=0.05$ er markert med en horisontal linje.

a)



b)



Figur 5.3-3: Den tilpassede logit-funksjonen som funksjon av a) 18- og b) 66-persentilen av parameterestimatene av volumfraksjon u_e plottet sammen med parameterestimatet for hver pasient og kontroll.

I figur 5.3-4 er den estimerte β_1 plottet som funksjon av persentil for K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 sammen med standardavviket til β_1 . For de persentilene som skiller signifikant mellom pasientene og kontrollene, er linjen $\beta_1=0$ merket med svart.

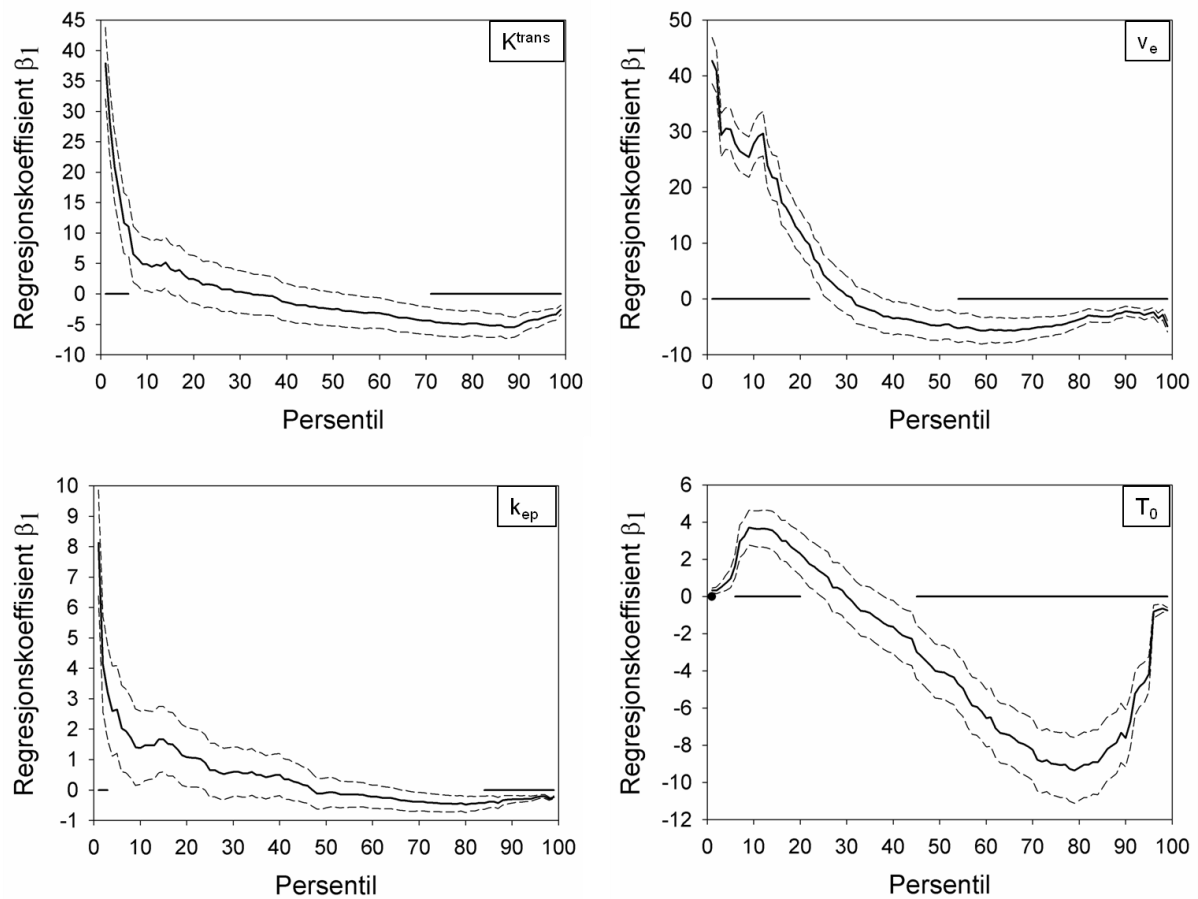
For v_e vises at den beregnede β_1 for 50-persentilen er større enn β_1 for 90-persentilen. Men fordi den minste β_1 i dette tilfellet har et lavere standardavvik relativt til β_1 enn den største β_1 , er det i den logistiske regresjonen funnet en signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene for 90-persentilen og ingen signifikant forskjell for 50-persentilen.

Med unntak av de laveste persentilene er β_1 generelt lav for alle persentilene av k_{ep} , og det finnes få signifikante p-verdier. Kurvene for K^{trans} har lignende form som kurvene for k_{ep} . For de lave persentilene av K^{trans} og v_e er β_1 stor, men β_1 avtar saktere med økende persentil for v_e enn for K^{trans} . Dette korresponderer med at flere av de lave persentilene av v_e kan benyttes til å skille mellom pasientene og kontrollene. I persentilintervallet 50-70 ligger kurvene lavere for v_e enn for K^{trans} som også medfører at p-verdien er signifikant for 54-99-persentilen av v_e , men kun for 71-99-persentilen av K^{trans} .

For T_0 har kurvene en stor initiell helning frem til omkring 10-persentilen, før β_1 avtar jevnt med en relativt stor rate frem til omkring 80-persentilen med en moderat størrelse på standardavviket. Dette medfører at det finnes flere persentiler med en signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene for T_0 enn det finnes for spesielt K^{trans} og k_{ep} .

For alle persentilene av v_e henholdsvis nedenfor og ovenfor det sentrale persentilområdet som ikke skiller signifikant mellom pasientene og kontrollene, er β_1 henholdsvis større og mindre enn null. Tilsvarende observeres for K^{trans} , k_{ep} og T_0 . Dette indikerer at for lave persentiler øker $P(y=1)$ med økende parameterestimat. Omvendt avtar $P(y=1)$ med avtagende parameterestimat for de høye persentilene.

For hver av de farmakokinetiske parameterne er det gjort 99 hypotesetester. Siden K^{trans} , v_e og T_0 estimeres samtidig i kurvetilpasningen av Tofts-integralet til TAC og k_{ep} beregnes fra K^{trans} og v_e , anses de til sammen 396 (4×99) hypotesetestene over K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 som avhengige. Holm-Bonferroni-prosedyren er derfor utført over de beregnede p-verdiene med $n=396$. For parameterne K^{trans} og k_{ep} elimineres nesten alle områdene med signifikans med unntak av noen svært høye og noen svært lave persentiler. For v_e og T_0 beholdes i grove trekk signifikansen for en større andel av persentilene henholdsvis nedenfor (3-17-persentilen) og ovenfor (57-95-persentilen) det sentrale ikke-signifikante området.



Figur 5.3-4: β_1 er plottet med heltrukken linje som funksjon av persentil for K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 sammen med standardavviket til β_1 (stiplet). For persentilene som skiller signifikant mellom pasientene og kontrollene er linjen $\beta_1=0$ markert med svart.

6. Diskusjon

6.1 Faktorer som påvirker TAC

6.1.1 Bildematerialet

Blant de viktigste feilkildene ved dynamiske CT-teknikker er fotonstøy og partielle volumeffekter [6]. Fotonstøy kan reduseres ved å anvende et filter over bildene, men dette vil også redusere den romlige oppløsningen. Snittykkelsen kan også økes, men igjen på bekostning av romlig oppløsning. Signal-støy-forholdet (SNR) i bildene kan optimaliseres ved å øke rørstrømmen slik at sikkerheten i CT-tallene over bildet øker, men dette medfører større pasientdose. Generelt vil dosen avhenge av antall bilder i det dynamiske opptaket og antall mAs for hvert bilde. Flere bilder resulterer i flere datapunkter i TAC-ene og dermed nøyaktigere målinger, men fører til større pasientdose. Ved dynamiske opptak er det altså et kompromiss mellom den romlige oppløsningen, tidsoppløsningen, støy og hvor stort volum som dekkes. Dersom mAs og snittykkelse økes for å redusere bildestøy, må tidsoppløsningen reduseres for å holde pasientdosen lav nok [41].

Voxelstørrelsen er forskjellig for pasientene og kontrollene. Voxelbredden er henholdsvis 0.49 mm og 0.70 mm for pasientene og kontrollene, som indikerer at de dynamiske opptakene for pasientene er mest preget av støy. Derimot er snittykkelsen vesentlig større for pasientene enn for kontrollene, 5.00 mm kontra 1.25 mm, og dette indikerer det motsatte. Den totale voxelstørrelsen for pasientene og kontrollene er henholdsvis 1.19 mm^3 og 0.62 mm^3 . Med unntak av eksponeringstiden, som er større for pasientene enn for kontrollene, 1000 μs kontra 819 μs , er opptaksparameterne de samme. Forskjellen i voxelstørrelse og eksponeringstid er en indikasjon på at hvert voxel inneholder mer statistisk støy hos kontrollene enn hos pasientene.

Antall voxler i gjennomsnittsfiltreringen i voxelanalysen er valgt ut ifra ønsket om en sammenlignbar oppløsning i det transversale planet for pasientene og kontrollene og er valgt til henholdsvis 5 og 3 voxler. Antall registrerte fotoner i et voxel er representert av CT-tallet og kan antas å følge en Poisson-fordeling. Den statistiske støyen i hvert voxel vil da være lik standardavviket til CT-tallet [5]. Ved å beregne gjennomsnittet av en mengde bestående av n CT-tall, reduseres standardavviket med en faktor lik $1/\sqrt{n}$ [39]. Det vil si at den statistiske støyen i et voxel reduseres med henholdsvis faktoren 1/5 og 1/3 for pasientene og kontrollene. Dette sammen med forskjellen i voxelstørrelse og eksponeringstid indikerer at

de beregnede TAC_{voxel} etter filtrering inneholder mer støy for kontrollene enn for pasientene. I tillegg til forskjellen i størrelse mellom de maligne og normale lymfeknutene kan dette være med på å forklare at r^2 i den farmakokinetiske voxelanalysen ligger lavere for kontrollene enn for pasientene.

At snittykkelsen er hele 5.00 mm for pasientene kan gi problemer med partiell volumeffekt i den longitudinale retningen, men effekten avhenger av lymfeknutens utstrekning. Ved å beregne TAC -er for kun ett snitt reflekteres lymfeknutens fysiologi i kun dette snittet. Dette kan være en begrensning dersom lymfeknuten er heterogen i den longitudinale retningen og denne heterogeniteten ikke reflekteres i det transversale snittet gjennom strukturen.

6.1.2 Bevegelse

Syv minutter er en relativt lang opptakstid med tanke på bevegelse under det dynamiske opptaket. For at kontrastforsterkningen i et spesifikt område skal bli registrert i de samme voxelene i alle bildene og signalet ikke bli feilregistrert, er det viktig at bevegelse unngås i størst mulig grad. I praksis vil det forekomme noe bevegelse i bildesnittet, som følge av at pasienten eller organer i pasienten flytter på seg. Dette kan bidra til stor ufysiologisk kontrast i områder der vev med store forskjeller i attenuasjon grenser mot hverandre. De dynamiske opptakene er tatt opp over et transversalt snitt i hode/nakke-området. For 8 av de 22 pasientene er snittet lokalisert helt ned i skulderområdet, og for to av disse er toppen av lungene inkludert i snittet. Pusteartefakter vil kunne påvirke opptakene i skulderområdet, og det vil kunne være en del bevegelse omkring luftrøret i de høyereliggende snittene. Bildene i opptakene er inspisert kvalitativt og eliminert fra studien dersom avvikene er blitt vurdert som for store.

På grunn av bevegelse kan den konturerte strukturen endre plassering i det transversale planet fra bilde til bilde i den dynamiske serien. Bevegelsen kan være systematisk og rigid der den samme forflytningen skjer over hele pasienten, eller den kan være ikke-rigid med en deformasjon av pasienten som for eksempel skyldes at pasienten puster. Pasienten kan også forflytte seg inn eller ut av bildeplanet i den longitudinale retningen. Det er mulig å korrigere for systematisk bevegelse ved å flytte bildene i x- og y-retningen. En mulig metode er å korrelere hvert av bildene i den dynamiske serien med et fast bilde, kalt referansebildet, som er identisk med bildet som lymfeknuten er konturert i og velge den forflytningen av voxelintensitetene som gir størst korrelasjon. I praksis kan dette

gjøres ved å utføre korrelasjonen for et kvadratisk område av bildet med brukervalgt størrelse som inkluderer den inntegnede strukturen. I dette studiet er dette utført ved hjelp av en IDL-algoritme utviklet av Karsten Eilertsen ved Oslo Universitetssykehus. I algoritmen korreleres to bilder i Fourierdomenet etter en *fast* fourier transformasjon (FFT) av hvert bilde. For enkelhets skyld er prekontrastbildet valgt som referansebilde. Denne metoden ble testet ut på noen håndplukkede pasienter og kontroller, og resultatene vurdert ved en visuell inspeksjon. Metoden så ikke ut til systematisk å forbedre overensstemmelsen mellom det inntegnede strukturomriset og lymfeknutens plassering i postkontrastbildene. Som en ekstra sjekk ble den farmakokinetiske analysen utført etter innføringen av korrelasjonsmetoden for alle pasientene og kontrollene. Totalt sett ble tilpasningene dårligere for både pasientene og kontrollene. En forflytningskorreksjon ved hjelp av korrelasjonsmetoden ble derfor ikke valgt i dette studiet.

6.1.3 Konturering av lymfeknuter

En radiolog har tegnet inn et trådkors som definerer lymfeknutens utstrekning. Trådkorset er tegnet inn i et CT-bilde som har den samme z-koordinaten som bildene i det dynamiske opptaket eller er lokalisert i et nabosnitt. Ved å inspisere trådkorset visuelt er lymfeknuten konturert manuelt i IDL. Siden trådkorset kun markerer ytterpunktene til lymfeknuten i fire områder er det en stor usikkerhet i den manuelle kontureringen. Å definere grensen mellom strukturen og omkringliggende vev er et kompromiss mellom å inkludere omkringliggende vev i den konturerte strukturen og å utelate voxler med lymfeknutevev. Ved å trekke omriset for langt ut, vil partiell volumeffekt kunne oppstå i enkeltvoxler, og voxler med omkringliggende vev kan bli inkludert. I motsatt tilfelle kan voxler med informasjon om lymfeknutens fysiologi utelukkes.

6.1.4 Andre faktorer som påvirker TAC i det vaskulære rommet

Fysiologi og farmakokinetiske vekselvirkninger karakteriserer TAC i arterier og annet vev. I tillegg spiller injeksjonsrelaterte faktorer inn på kurvens form og utseende.

Endringer i minuttvolum (volum blod pumpet per min) påvirker TAC i arterien. En reduksjon vil forsinke toppunktet for kontrastforsterkningen i det vaskulære rommet og heve den maksimale kontrastforsterkningen [42]. Dette skyldes at mindre blod pumpes per tidsenhet og kontrastmiddelet injisert per tidsenhet vil bli mer konsentrert. Forskjeller i kroppsvekt har også betydning for TAC i arterie. Økt kroppsvekt gir redusert

kontrastforsterkning ved samme injeksjonsprotokoll [43]. Ved å øke kontrastmiddelkonsentrasjonen for tyngre pasienter kan kanskje denne effekten reduseres. Formen på TAC i en arterie vil også være avhengig av kontrastmiddelets fordeling i kroppen og nyrefunksjonen.

Kontrastforsterkningen i en arterie er proporsjonal med iodfluksen som ankommer sirkulasjonssystemet (mg Iod/s). Desto større iodfluks, desto større maksimal arteriell kontrastforsterkning og større SNR i TAC. Maksimal kontrastforsterkning vil også oppnås raskere. Iodfluksen beregnes ved å multiplisere injeksjonsraten (ml/sek) med kontrastmiddelkonsentrasjonen (mg Iod/ml) og kan varieres ved å variere en av disse to faktorene. Ved sammenligning av ulike protokoller må iodfluksen sammenlignes [21]. Generelt vil SNR, også i TAC for vevsforsterkningen, øke med kontrastmiddelets volum, injeksjonsrate og konsentrasjon [29].

6.1.5 Opptaksprotokoll

Ved administrering av kontrastmiddel anbefales en dose på 0.5-1.0 ml/kg kroppsvekt ved en konsentrasjon på 300 mg I/ml [29]. En passende injeksjonsrate for registrering av arteriefunksjonen er 2-4 ml/s. Den samme konsentrasjonen og en injeksjonsrate på 3 ml/s er benyttet i dette studiet. Det er også ideelt med en bifasisk CT-protokoll, der tidsoppløsningen er høyere de første 60 sekundene. Dette er den vaskulære fasen der *first pass* av kontrastmiddelet registreres. I den neste fasen, som i større grad dekker innvaskingen og utvaskingen av kontrastmiddel i EES, er det tilstrekkelig med en samplingsrate på 10-20 sekunder i 2 minutter [29]. I dette studiet ble en konstant samplingsrate på 10 sekunders intervaller benyttet de to første minuttene.

6.2 Voxel- kontra helstrukturanalyse

I de dynamiske opptakene kan lymfeknutene utvise en romlig heterogenitet i kontrastforsterkningsegenskaper ved at deler av strukturen synes å være lysere enn resten av strukturen etter kontrastmiddelinjeksjonen.

I voxelanalysen avdekkes graden av romlig variasjon i fysiologi over lymfeknutene ved beregning av TAC og estimering av de farmakokinetiske parameterne for hvert voxel innenfor strukturomrisset. En lymfeknute kan vise seg å være heterogen eller homogen i større eller mindre grad.

I helstrukturanalysen reduseres de fysiologiske egenskapene ned til én parameter som representerer en gjennomsnittsverdi over strukturen. Med tanke på analysens diagnostiske verdi, kan dette være lite hensiktsmessig dersom strukturen er heterogen. Det er ikke nødvendigvis slik at gjennomsnittsverdien representerer en eventuell forskjell mellom normale og maligne lymfeknuter. Som et eksempel kan det tenkes at det finnes en subpopulasjon av cellene i de maligne lymfeknutene som representerer lymfeknutens malignitet, og at den korresponderende gruppen av parameterestimer avviket fra parameterestimaterne i de normale lymfeknutene. Disse forskjellene mellom parameterestimaterne i de maligne og normale lymfeknutene kan bli skjult av gjennomsnittsverdien over lymfeknutene.

6.3 Farmakokinetisk analyse

6.3.1 Usikkerheter ved den farmakokinetiske modellen

En farmakokinetisk modell gir en forenklet beskrivelse av et biologisk system. Modellen må være enkel nok til at den kan gi en robust beskrivelse, samtidig som den må være omfattende nok til å inkludere nyttige, funksjonelle parametere. Desto enklere modell, desto større risiko for systematisk feil i parameterne som beskrives og lavere korrelasjon med de virkelige fysiologiske egenskapene. Når antall funksjonelle parametere i modellen reduseres, må hver parameter beskrive en større andel av fysiologien i vevet som kanskje heller burde vært beskrevet av egne parametere. For modellen benyttet i dette studiet, kan neglisjering av plasmafraksjonen v_p i enhetsvolumet føre til en overestimert overføringskonstanten K^{trans} (kapittel 6.3.4). Derimot når antall funksjonelle parametere økes, beskriver den farmakokinetiske modellen fysiologien mer nøyaktig, mens tilpasningsprosedyren blir mindre stabil og det blir en større usikkerhet i parameterestimaterne [32].

Kvaliteten på kurvetilpasningen er også avhengig av utgangsgjettene på parameterne i tilpasningsprosedyren. Som nevnt i kapittel 3.4.1 vil algoritmen i enkelte tilfeller konvergere kun dersom utgangsgjettene befinner seg i nærheten av de endelige verdiene som gir en god tilpasning av modellen til datapunktene. Det er generelt avgjørende for en god kurvetilpasning at utgangsgjettene estimeres best mulig.

6.3.2 Faktorer som påvirker arteriefunksjonen

Partiell volumeffekt kan føre til feilestimering av arteriefunksjonen. En annen mulig feilkilde for arteriefunksjonen er dispersjon av den målte $TAC_{arterie}$ relativt til TAC for den sanne blodforsyningen til lymfeknuten. Dersom arteriefunksjonen måles oppstrøms for lymfeknutens blodforsyning, vil den sanne arteriefunksjonen være en konvolusjon av den målte arteriefunksjonen og transittid-spekteret mellom målestedet og der blodforsyningen foregår [29].

Forskjellen i hct mellom arterien og karnettverket i lymfeknuten er også en mulig feilkilde. I karnettverket i lymfeknuten er pakkingen av de røde blodcellene mindre tett, noe som fører til en lavere hct-verdi. I et lite blodkar er hct omtrent 0.7 av hct i store blodkar. I et malignt vev kan riktignok denne faktoren variere betydelig på grunn av det mulige avvikende og deformerte karnettverket [32]. Det er av denne grunn ikke tatt hensyn til en eventuell forskjell i hct mellom små og store blodkar i dette studiet.

6.3.3 Farmakokinetiske parametere

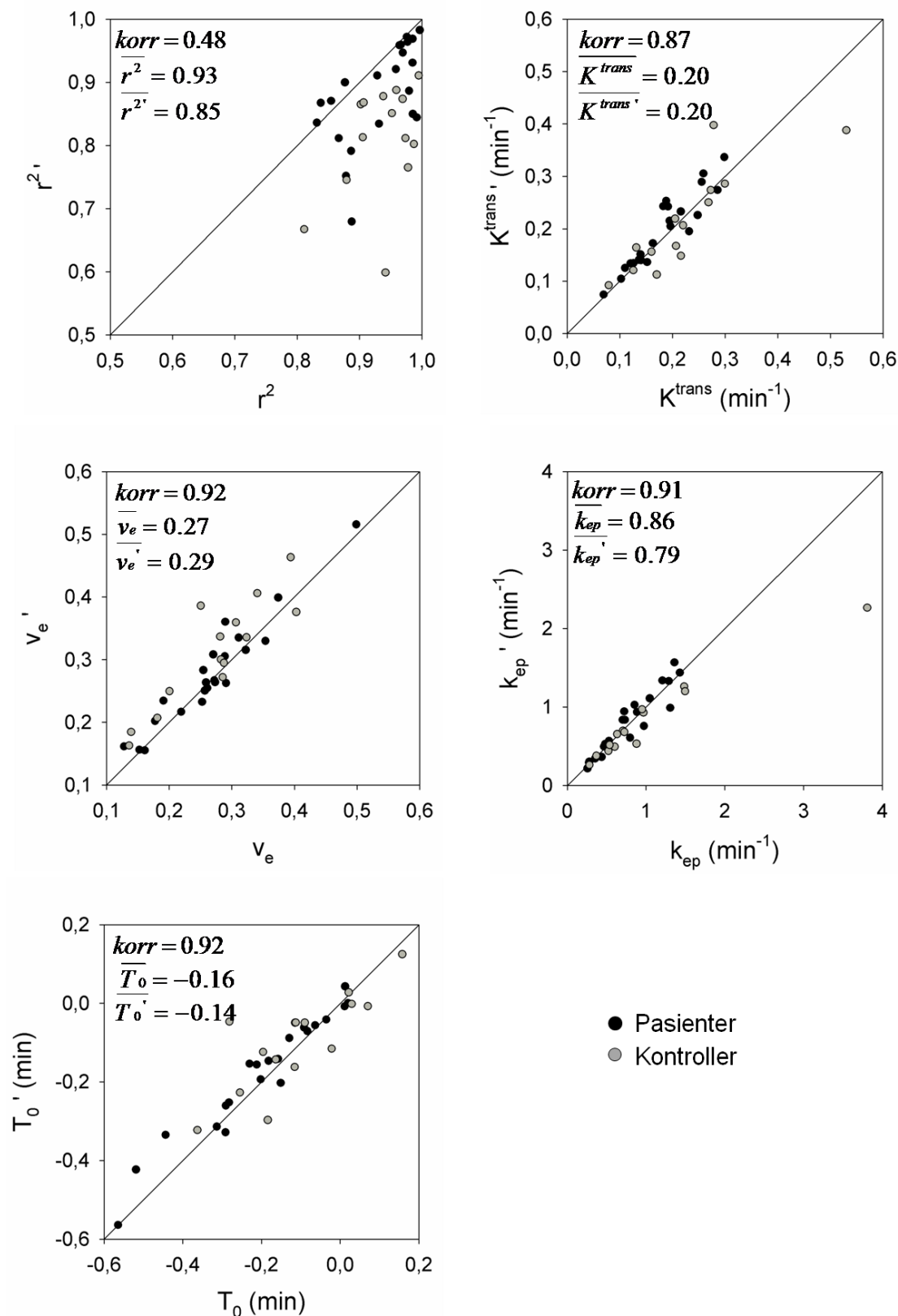
I voxelanalysen ble det funnet en statistisk signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene for de aller største og minste persentilene av alle de farmakokinetiske parameterne K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 . Det kan være at disse parameterestimaterne er preget av støy som følge av faktorene omtalt i kapittel 6.1 siden de representerer de største og minste parameterestimaterne i lymfeknutene. Resultatene fra den logistiske regresjonen kan dermed representere en uriktig fysiologisk forskjell mellom de maligne og normale lymfeknutene. I figur 4.7-11 og 4.7-12 observeres utenforliggende verdier av k_{ep} over både pasientene og kontrollene. De samme figurene reflekterer også at det finnes en stor andel vokslere med $v_e=1$. Disse verdiene kan være et resultat av modellbegrensninger eller en mislykket kurvetilpasning.

v_e og T_0 skiller seg imidlertid ut med signifikans for større persentilintervaller for både lave og høye persentiler. Dersom det antas at de ti minste og de ti største persentilene representerer støy, finnes det for v_e og T_0 et betydelig persentilintervall som skiller mellom pasienter og kontroller (henholdsvis 54-89- og 45-89-persentilen). For de lavere persentilene finnes også signifikans. Etter Holm-Bonferroni-prosedyren beholdes signifikansen for en stor andel av persentilene av T_0 som viser at de korresponderende signifikante p-verdiene er robuste. Tilsvarende gjelder noen få persentiler av v_e .

I helstrukturanalysen er det funnet en statistisk signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene for K^{trans} og T_0 med p-verdier lik henholdsvis 0.03 og 0.003. Ved Holm-Bonferroni-prosedyren indikeres imidlertid at signifikansen for K^{trans} er lite robust. Medianen (50-persentilen) av T_0 i voxelanalysen skiller signifikant mellom pasientene og kontrollene, og korresponderende β_1 er negativ som for T_0 i helstrukturanalysen. Medianen av K^{trans} kan derimot ikke benyttes til å skille mellom pasientene og kontrollene.

Resultatene for v_e reflekterer verdien av å gjøre en voxelanalyse der eventuelle signifikante forskjeller i den romlige fordelingen av parameterestimater avdekkes. I helstrukturanalysen for v_e er den romlige heterogeniteten i lymfeknutene skjult i det beregnede gjennomsnittet, og ingen signifikant forskjell mellom malignt og normalt vev er funnet.

Dersom fordelingen av parameterestimer over den enkelte lymfeknute er symmetrisk, kan det tenkes at parameterestimatet representert av medianen i voxelanalysen er sammenlignbart med parameterestimatet fra helstrukturanalysen. I figur 6.3-1 er parameterestimatet fra helstrukturanalysen plottet mot medianen av parameterestimater fra voxelanalysen for hver pasient og kontroll for hver av parameterne K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 . Tilsvarende er også r^2 for korresponderende kurvetilpasninger plottet. Videre er korrelasjonen mellom medianestimatet fra voxelanalysen og estimatet fra helstrukturanalysen oppgitt i diagrammene. Korrelasjonen måler graden av lineær sammenheng mellom estimatene og varierer mellom 0 og 1. Som en enkel test på at en eventuell høy korrelasjon mellom estimatene ikke representerer en proporsjonalitetsfaktor ulik 1 eller fast forskyvning mellom estimatene, er det plottet en linje med stigningstall 1 som passerer gjennom origo. I diagrammene er også gjennomsnittet av parameterestimater oppgitt. En høy korrelasjon, men forskjellige gjennomsnittsverdier, indikerer at det lineære forholdet mellom parameterestimater ikke beskriver et 1:1 forhold mellom estimatene.



Figur 6.3-1: Parameterestimatet fra helstrukturanalysen (x-aksen) er plottet mot medianen av parameterestimatene fra voxelanalysen (y-aksen) for hver pasient og kontroll for henholdsvis K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 . Tilsvarende plott vises også for r^2 . I hvert diagram oppgis korrelasjonen og gjennomsnittsverdien av estimatene.

Diagrammet for r^2 og de beregnede gjennomsnittsverdiene indikerer at kurvetilpasningen i helstrukturanalysen er bedre enn kurvetilpasningene i voxelanalysen. Dette er naturlig da TAC`ene fra voxelanalysen er mer følsomme for støy. Det observeres også at r^2 -verdiene for medianen ligger lavere i verdi for kontrollene enn for pasientene.

For K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 er korrelasjonen henholdsvis 0.87, 0.92, 0.91 og 0.92. Det finnes en relativt sterk lineær sammenheng for alle parameterne. Ved å studere hvert plott kvalitativt og ved å sammenligne de tilhørende gjennomsnittsverdiene, ser forholdet mellom parameterestimatene i helstrukturanalysen og medianen av parameterestimatene i voxelanalysen ut til å ligge nære 1. For estimatene av v_e blant kontrollene, ligger imidlertid medianen noe høyere i verdi enn estimatene fra helstrukturanalysen.

Regresjonskoeffisienten β_1

Fortegnet på β_1 er positivt for de lave og negativt for de høye persentilene av parameterestimatene for både v_e og T_0 (figur 5.3-4). Dette indikerer at forholdet mellom vevsegenskapene til de maligne og normale lymfeknutene er forskjellig for ulike voxler i lymfeknutene basert på parameterestimatenes størrelse.

I kapittel 2.7 er celletettheten i voxelet tilnærmet med $1-v_e$. For persentilene som representerer den største celletettheten i strukturene indikerer fortegnet på β_1 at celletettheten er lavere for de maligne enn for de normale lymfeknutene. For persentilene som representerer den laveste celletettheten indikerer fortegnet på β_1 at de maligne lymfeknutene har større celletetthet enn de normale lymfeknutene. Dette forholdet for v_e er vist i figur 5.3-3 for én høy og én lav persentil, og indikerer at de normale lymfeknutene er mer heterogene enn de maligne lymfeknutene med tanke på celletetthet. Dette er noe uventet da malignitet gjerne forbindes med ukontrollert cellevekst. Som følge av denne egenskapen ville en kanskje heller forvente å finne større forskjeller mellom eventuelle subpopulasjoner av celler i de maligne enn i de normale lymfeknutene.

For T_0 indikerer den logistiske regresjonen at T_0 er større for maligne enn for normale lymfeknuter for persentiler som representerer lave transittider, og omvendt at T_0 er mindre for maligne enn for normale lymfeknuter for persentiler som representerer høye transittider. Det vil si at de normale lymfeknutene er mer heterogene enn de maligne lymfeknutene.

Den negative β_1 for T_0 i helstrukturanalysen indikerer at sannsynligheten for at en lymfeknute klassifiseres som malign avtar med økende transittid, og er dermed en indikasjon på at de maligne lymfeknutene har lavere T_0 enn de normale lymfeknutene. Figur 4.7-10

viser at gjennomsnittet av T_0 over både pasient- og kontrollgruppen er negativt, men mindre negativt for kontrollene. Dette er en indikasjon på at arterien er lokalisert lenger nedstrøms for de maligne enn for de normale lymfeknutene.

Tolkningen av T_0 er ikke intuitiv. For det første avhenger den av parameterens fortegn. For det andre kan parameterestimatet også være avhengig av valg av arterie og lymfeknutens plassering relativt til denne. Kanskje er det mer hensiktsmessig å gjøre en analyse av denne parameteren i studier der det vurderes endringer over tid i parameterestimatene for én og samme malign struktur [29]. Eventuelt kan et parametrisk kart over T_0 fremstilles for hele bildesnittet med en etterfølgende kvalitativ vurdering av om det maligne vevet skiller seg ut fra omgivelsene [44].

Også for overføringskonstanten K^{trans} , både i helstrukturanalysen og for de signifikante persentilene i voxelanalysen (utelukket antatt støypregede persentiler) er β_1 negativ. Det er en indikasjon på at parameterestimatene er lavere for de maligne enn for de normale lymfeknutene. Som beskrevet i kapittel 2.7 kvantifiserer K^{trans} enten perfusjon, karpermeabilitet eller begge egenskapene. Siden økt permeabilitet er et typisk kjennetegn på tumorangiogenese, er det mer sannsynlig at K^{trans} beskriver forskjeller i perfusjon enn forskjeller i permeabilitet. Det kan imidlertid tenkes at karveggene i de maligne lymfeknutene er svært permeable, og at dette fører til større trykk i EES (interstitielt trykk) og dermed lavere perfusjon [45]. Med tanke på at K^{trans} er mindre for de maligne enn for de normale lymfeknutene for høye persentiler av K^{trans} , kan det være at dette ikke er en egnet forklaring for resultatene i voxelanalysen.

6.3.4 Innføring av plasmafraksjon

Et voxel med vev vil alltid inneholde en andel blod på grunn av tilstedeværelsen av mikrokår. Det vil si at til enhver tid vil det finnes kontrastmiddel i både det intravaskulære volumet og EES. I dette studiet er bidraget av kontrastmiddel i det intravaskulære volumet neglisjert. Denne antagelsen vil kun være akseptabel i tumorer med liten økning i blodvolum og i tumorer som oppstår i vev med et relativt lavt normalt blodvolum [32]. Dersom bidraget fra blodvolumet tas hensyn til, blir vevskonsentrasjonen i enhetsvolumet i den farmakokinetiske modellen [46]:

$$C_t = v_e C_e + v_p C_p \quad (19)$$

v_p er fraksjonen av enhetsvolumet okkupert av blodplasma, og kan med hct og fraksjonen okkupert av hele blodet v_b , uttrykkes som:

$$\nu_p = \nu_b(1 - hct) \quad (20)$$

Ved å bruke relasjonen i formel (19) og uttrykket for kontrastmiddelkonsentrasjonen i EES i formel (6), fås følgende uttrykk for vevskonsentrasjonen i enhetsvolumet:

$$C_i(t) = \nu_p C_p(t) + K^{trans} \int_0^t C_p(t' - T_0) e^{-\frac{K^{trans}}{\nu_e}(t-t')} dt' \quad (21)$$

I dette studiet er det forsøkt å gjøre en kurvetilpasning av uttrykket i formel (21) til TAC i både voxelanalysen og helstrukturanalysen. I den ikke-lineære regresjonen ble ν_p inkludert i parametersettet opprinnelig bestående av K^{trans} , ν_e og T_0 . For enhetsvolumet vil $\nu_p + \nu_e + \nu_i = 1$, der ν_i er fraksjonen av enhetsvolumet okkupert av celler. I den ikke-lineære regresjonen ble det for å forenkle beregningene satt en øvre og nedre grense på ν_p og ν_e på henholdsvis 0 og 1. Kurvetilpasningen ble utført for TAC_{voxel} i voxelanalysen og vurdert kvantitativt ved å se på r^2 for noen få pasienter. Innføringen av plasmafraksjonen forbedret kurvetilpasningen for en pasient som fra før hadde en høy median r^2 , men førte til en lavere verdi for en pasient med en lavere r^2 . I begge tilfeller var den estimerte ν_p svært lav. Ved å inspisere de tilpassede kurvene kvalitativt kunne heller ingen forbedringer i kurvetilpasningene avdekkes. Denne modifiseringen av Tofts-integralet ved å ta hensyn til ν_p ble derfor utelukket fra studiet.

Buckley har gjort et studie på effekten av å neglisjere bidraget fra ν_p til kontrastforsterkningen i enhetsvolumet i dynamisk kontrastforsterket MRI. Det ble simulert data for en brysttumor og et meningiom. For hvert vev ble 13 kurver simulert ved å endre størrelsen på de farmakokinetiske parameterne som ble brukt til å produsere kurvene. Det ble simulert en enkel arteriefunksjon. Ved å sammenligne de estimerte parameterne i kurvetilpasningen av Tofts-integralet med parameterverdiene brukt til å generere de simulerte kurvene, ble det avdekket at K^{trans} overestimeres ved neglisjering av bidraget fra ν_p . I noen tilfeller brøt også modellen helt sammen. Men Buckley konkluderte også med at i vev med neglisjerbart blodvolum kan modellen gi gode estimater av K^{trans} [47].

6.3.5 Tidligere studier av farmakokinetikk i malingt lymfom

Det er ikke funnet publikasjoner av studier der den generelle to-roms modellen beskrevet i kapittel 2.7 er benyttet på kontrastforsterkningen i lymfomer ved DCE-CT. Miles og Kelley har imidlertid benyttet en metode kalt Patlak-analyse, der kontrastforsterkningen studeres rett etter kontrastmiddelinjeksjonen, og der overføringen av kontrastmiddel fra EES tilbake

til det vaskulære rommet neglisjeres [48]. Hos seks pasienter med non-Hodgkin lymfom i abdomen, ble karpermeabilitet og blodvolum beregnet ved analyse av TAC'er fra avbildning over ett snitt. Analysen ble utført både samlet over hele området (ROI; region of interest) som definerte den nodale massen og for hver piksel innenfor ROI. Studiet viste at metoden var gjennomførbar, og resultatene indikerte at effekten av støy fra pasientbevegelse og statistiske fluktuasjoner var større for små enn for store nodale masser i ROI-analysen.

Basert på det faktum at strukturelle-CT kriterier som lymfeknutens størrelse og utseende har en lav korrelasjon med den lymfatiske massens grad og aktivitet, har Dugdale *et al.* benyttet DCE-CT til å måle perfusjon og permeabilitet i lymfom hos 47 pasienter [49]. Algoritmen for beregning av perfusjon er utledet fra Ficks prinsipp anvendt på kontrastmidelets *first pass*. For å beregne permeabilitet ble Patlak-analyse benyttet. Resultatene fra studiet indikerer at kun CT-målinger av perfusjon kan potensielt benyttes til å vurdere den lymfatiske lymfeknutens grad, aktivitet og behandlingsrespons, der perfusjonen øker med grad og aktivitet.

6.4 Deskriptiv beskrivelse

6.4.1 TAC

I den logistiske regresjonen er det funnet en statistisk signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene for TAC_{middel} for 11 av de 42 tidspunktene i den interpolerte tidsvektoren (figur 5.1-1). Alle er tidspunkt før 2.5 min etter kontrastmiddelinjeksjonen og representerer i stor grad den delen av TAC_{middel} der kurven forandrer seg mest. Regresjonskoeffisienten β_1 er negativ. I voxelanalysen finnes signifikante p-verdier for medianen av TAC_{voxel} for flere tidspunkt, hovedsakelig i tidsintervallet 2.8-6.2 min, med negativ β_1 . Overlappet mellom de signifikante tidspunktene i helstrukturanalysen og medianen i voxelanalysen er altså minimalt. Som følge av Holm-Bonferroni-prosedyren forkastes tilnærmet alle de signifikante p-verdiene.

For tidspunktene 0.5, 0.83, 1.5, 3 og 5 min etter kontrastmiddelinjeksjonen er korrelasjonen mellom TAC_{middel} og medianen av TAC_{voxel} for alle pasientene og kontrollene beregnet. De resulterende korrelasjonsverdiene er større enn eller lik 0.94, og sammen med de beregnede gjennomsnittene indikerer dette at det er en stor grad av samsvar mellom verdiene fra helstrukturanalysen og medianen i voxelanalysen.

Kun for 79-100-persentilen i voxelanalysen finnes en statistisk signifikant forskjell mellom pasienter og kontroller for alle tidspunktene i den interpolerte tidsvektoren. Dette gjelder også 1-15-persentilen sett bort ifra tidspunktene 10, 20 og 30 sek etter kontrastmiddelinjeksjonen. De minste og største persentilene i intervallet 1-99 representerer voxler for de respektive kontrollene og pasientene med henholdsvis minst og størst kontrastforsterkning i et gitt tidspunkt. Det vil si at det er en mulighet for at parameterne inneholder støy og dermed ikke reflekterer fysiologisk kontrastforsterkning. Dersom det antas at de ti minste og de ti største persentilene reflekterer støy og resultatene fra Holm-Bonferroni prosedyren tas i betraktning, finnes en statistisk signifikant p-verdi over store deler av tidsvektoren for kun 11-15-persentilen.

Regresjonskoeffisienten β_1

β_1 er henholdsvis positiv og negativ for persentilene med statistisk signifikante p-verdier nedenfor og ovenfor det sentrale persentilintervallet (figur 5.1-4). Dette indikerer at graden av kontrastforsterkning i de maligne lymfeknutene relativt til de normale lymfeknutene avhenger av om det ved et gitt tidspunkt gjøres en sammenligning av de områdene i lymfeknutene som lader lite eller mye kontrast. For voxler med liten kontrastforsterkning indikerer den positive β_1 at kontrastforsterkningen er større i de maligne enn i de normale lymfeknutene. Omvendt indikerer den negative β_1 for voxler med stor kontrastforsterkning at kontrastforsterkningen er mindre i de maligne enn i de normale lymfeknutene. Dette impliserer at de normale lymfeknutene er mer heterogene enn de maligne lymfeknutene ved et gitt tidspunkt.

Hagtvedt *et al.* har gjort et DCE-CT-studie av maligne lymfeknuter i nakken for 11 pasienter og i tilsvarende friske lymfeknuter for 11 kontroller [50]. Pasientmaterialet antas i stor grad å overlappe med det foreliggende pasientmaterialet. For hver pasient og kontroll ble det hentet ut et CT-tall fra et område i den aktuelle strukturen for hvert bilde i det dynamiske opptaket. Det ble utført en statistisk sammenligning av datasettene. I tidsintervallet 40-180 sek etter injeksjonen var den gjennomsnittlige attenuasjonsverdien (HU) signifikant lavere for de maligne enn for de normale lymfeknutene.

I helstrukturanalysen i dette studiet er til sammenligning p-verdien ikke konsekvent signifikant i tidsintervallet 40-180 sek etter kontrastmiddelinjeksjonen, men for de signifikante tidspunktene indikerer resultatene fra den logistiske regresjonen at kontrastforsterkningen er større i de normale enn i de maligne lymfeknutene.

I et studie utført av Magnusson *et al.* er det funnet en lav eller moderat kontrastforsterkning i abdominale maligne lymfeknuter som blant annet inkluderer metastatiske lymfeknuter. De kontrastforsterkede bildene ble tatt opp over et intervall på to minutter etter kontrastmiddelinjeksjon [51]. Pombo *et al.* trakk de samme konklusjonene i et studie med dynamisk kontrastforsterket CT av maligne lymfeknuter i thorax og abdomen. Men det ble i tillegg observert utpreget kontrastforsterkning i noen av lymfeknutene. Her var tidsintervallet for opptaket på 10 min med kun fire avbildninger [52].

Hagtvedt *et al.* hevder i sitt studie at forskjellen i kontrastforsterkning mellom maligne og normale lymfeknuter kan skyldes sammenklemte og deformerte vaskulære strukturer i de maligne lymfeknutene, kanskje som følge av økt celletetthet [50]. I helstrukturanalysen i dette studiet er K^{trans} lavere for pasientene enn for kontrollene, noe som kan støtte dette utsagnet. Det finnes også en indikasjon på at celletettheten er noe høyere i de maligne lymfeknutene (figur 4.7-10). Dataene i voxelanalysen synes derimot ikke å støtte dette utsagnet om et sammenklemmt karnettverk.

Det kan imidlertid tenkes at det finnes en sammenheng mellom celletetthet og kontrastforsterkning. Det synes sannsynlig at jo lavere celletettheten er, desto mer kontrastmiddel kan transporteres til EES og desto større blir kontrastforsterkningen. Ved kvalitativ inspeksjon er det for den enkelte lymfeknute gjort en test på om det finnes en korrelasjon mellom verdien på $TAC_{\text{voxel}}(t)$ over lymfeknuten i et gitt tidspunkt og parameterestimaten av v_e i vokselanalysen. Dette er gjentatt for noen tidspunkt spredt over tidsvektoren. Fra omkring 2.5 min finnes en positiv korrelasjon for en vesentlig andel av lymfeknutene. Dette indikerer at høy kontrastforsterkning korrelerer med høy v_e , det vil si lav celletetthet, og lav kontrastforsterkning korrelerer med lav v_e , det vil si høy celletetthet. Korrelasjonen øker med økende tid etter kontrastmiddelinjeksjonen. Toft og Kermode har med analytiske beregninger vist at for konstant K^{trans} vil en større v_e føre til en større maksimal kontrastforsterkning [25]. Dataene for enkeltvoxlene i figur 4.7-4 og 4.7-5 er eksempler på denne mulige sammenhengen mellom kontrastforsterkning og v_e .

Det kan følgelig tenkes at forskjeller i celletetthet bidrar til den statistiske signifikansen funnet for høye og til en viss grad lave persentiler av TAC_{voxel} . Signifikansen funnet for et stort antall høye og et mindre antall lave persentiler av v_e kan være en indikasjon på dette. Også fortegnet på de estimerte β_1 underbygger korrelasjonen mellom TAC og v_e .

6.4.2 AUC

I den deskriptive helstrukturanalysen finnes signifikante p-verdier for AUC_{middel} for alle tidspunktene i den interpolerte tidsvektoren, med unntak av $t=6.8$ og 7 min etter kontrastmiddelinjeksjonen (figur 5.2-1). β_1 er negativ for alle de signifikante tidspunktene. I den deskriptive voxelanalysen er p-verdien statistisk signifikant i alle tidspunkt for medianen av AUC_{voxel} med negative β_1 . Resultatene fra helstrukturanalysen korresponderer altså godt med medianen fra voxelanalysen.

Korrelasjonen mellom AUC_{middel} og medianen av AUC_{voxel} for alle pasientene og kontrollene er beregnet for tidspunktene 0.5 , 0.83 , 1.5 , 3 og 5 min etter kontrastmiddel-injeksjonen. Med unntak av $t=0.5$ min er korrelasjonen større enn eller lik 0.94 for alle fem tidspunkt, og det relative avviket mellom gjennomsnittsverdiene er lite. Dette indikerer at det er en stor grad av samsvar mellom AUC_{middel} og medianen av AUC_{voxel} .

P-verdien er statistisk signifikant over hele tidsvektoren for 50-99-persentilen av AUC_{voxel} . For 11-persentilen finnes signifikans for 36 av tidspunktene, og dette antallet avtar med økende persentil. Etter elimineringen av de ti største og minste persentilene som følge av støy indikerer resultatene fra Holm-Bonferroni prosedyren at få av de signifikante p-verdiene er robuste. Dette er også tilfelle for p-verdiene i helstrukturanalysen.

Regresjonskoeffisienten β_1

De beregnede p-verdiene som funksjon av tid og persentil for AUC_{voxel} følger i grove trekk karakteristikene for TAC_{voxel} . Som i den statistiske analysen av TAC_{voxel} er β_1 henholdsvis positiv og negativ i områdene med signifikant p-verdi nedenfor og ovenfor det mer sentrale persentilområdet uten signifikans. Det ikke-signifikante området i voxelanalysen er imidlertid mer konsentrert for AUC enn for TAC og noe forskjøvet mot lavere persentilverdier relativt til det ikke-signifikante området for TAC.

Som for β_1 for TAC_{middel} er β_1 negativ for de signifikante tidspunktene i helstrukturanalysen. Forskjellen i antall signifikante tidspunkter er imidlertid stor.

Resultatene fra helstruktur- og voxelanalysen for både TAC og AUC indikerer at kontrastforsterkningen er mindre i de maligne enn de normale lymfeknutene.

6.4.3 Normering av TAC og AUC

De beregnede dataene i den deskriptive beskrivelsen, TAC og AUC, er avhengige av kontrastmiddelkonsentrasjonen i blodkarene i vevet, og de vil dermed blant annet være

påvirket av forskjeller i minuttvolum blant pasientene og kontrollene. Det kan tenkes at disse variasjonene til en viss grad kan korrigeres for ved hjelp av data fra det vaskulære rommet.

I både helstruktur- og voxelbeskrivelsen kan TAC og AUC normeres med tilsvarende data fra det vaskulære systemet. I dette studiet er arteriefunksjonen fra den farmakokinetiske analysen benyttet. Det er introdusert et tidsskift for arteriefunksjonen på samme måte som for TAC'ene i lymfeknutene slik at kontrastforsterkningen er null ved tiden $t=0$ og øker ved neste tidspunkt. Arteriefunksjonen er også interpolert over den felles tidsvektoren med samplingspunkt hvert tiende sekund.

For dette studiet ble det valgt ett tidspunkt etter arteriefunksjonens toppunkt som normeringsverdi. De normerte deskriptive parameterne er beregnet som i formel (22) og (23).

$$TACn_{\text{middel,voxel}}(t) = \frac{TAC_{\text{middel,voxel}}(t)}{TAC_{\text{arterie}}(t = 1.83 \text{ min})} \quad (22)$$

$$AUCn_{\text{middel,voxel}}(t) = \frac{AUC_{\text{middel,voxel}}(t)}{AUC_{\text{arterie}}(t = 3 \text{ min})} \quad (23)$$

Resultatene i den statistiske analysen ble ikke tydeligere for de normerte parameterne. Resultatene for TAC_n i både helstruktur- og voxelanalysen lignet resultatene for de ikke-normerte parameterne, mens det for AUC_n fantes flere områder uten signifikans enn for de ikke-normerte parameterne i begge analysene. Dette kan skyldes at ved å benytte TAC_{arterie} og AUC_{arterie} i kun ett tidspunkt som normeringsverdi fås en stor usikkerhet i de normerte parameterne. Resultatene er ikke inkludert i studiet.

En alternativ normeringsmetode er å benytte tilsvarende parametere i referansevev med konstant fysiologisk status, for eksempel i en muskel [23]. På grunn av manglende forutsetninger for å kunne identifisere en muskel i bildesnittet som korresponderer mellom alle pasientene og kontrollene, er denne metoden ikke benyttet.

6.5 Deskriptiv beskrivelse kontra farmakokinetisk analyse

Over den interpolerte tidsvektoren i den deskriptive voxelanalysen av både TAC og AUC finnes i større eller mindre grad statistisk signifikante p-verdier for henholdsvis små og store persentiler samt et sentralt område uten statistisk signifikans. Tilsvarende gjelder også persentilene av de farmakokinetiske parameterne, spesielt T_0 og v_e , i den farmakokinetiske

voxelanalysen. Hvor stort intervall blant de største og minste persentilene som representerer ufysiologiske parametere kan diskuteres. Det sentrale området med ikke-signifikante p-verdier er noe forskjøvet mot lavere persentilverdier, slik at det finnes et større område med signifikans for den øvre halvdel av persentilene, det vil si 50-99-persentilen. For parameteren T_0 finnes signifikante p-verdier helt ned til omkring 50-persentilen, og tilsvarende finnes det for AUC signifikante p-verdier for alle tidspunkt ned til det samme persentilområdet. For disse to parameterne er også p-verdien i helstrukturanalysen statistisk signifikant.

Et fellestrekk for alle parameterne i den deskriptive og farmakokinetiske voxelanalysen er skiftet av positivt til negativt fortegn på β_1 fra lave til høye persentiler. Det vil si at for lave persentiler finnes en indikasjon på at parameterverdiene er større i de maligne lymfeknutene enn de normale, mens det for høye persentiler finnes en indikasjon på at parameterverdiene er mindre i de maligne lymfeknutene. Det tyder altså på at de maligne lymfeknutene er mindre heterogene enn de normale lymfeknutene.

6.6 Alternative analyse-metoder

6.6.1 Students t-test

Litteraturen for dette kapitlet er hentet fra henholdsvis Moore og McCabe, Altman og Peat [34, 36, 39].

I dette studiet eksisterer et to-utvalgs-problem der responsen mellom to grupper, det vil si henholdsvis pasientene og kontrollene, sammenlignes. I en t-test sammenlignes gjennomsnittsverdien av dataene i de to utvalgene, \bar{x}_1 og \bar{x}_2 , ved å teste for nullhypotesen, $H_0: x_1=x_2$, for å avdekke eventuelle signifikante forskjeller mellom pasientene og kontrollene. Students t-test kan benyttes, og denne metoden ble forsøkt anvendt i dette studiet.

I en såkalt to-utvalgs t-test beregnes en statistisk parameter t lik forholdet mellom forskjellen i gjennomsnittsverdiene \bar{x}_1 og \bar{x}_2 og standardavviket til denne differansen. Parameteren t har en fordeling som kan tilnærmes med $t(k)$ fordelingen, der k er antall frihetsgrader. Når k vokser, blir kurven mer og mer lik normalfordelingen. I en t-test sammenlignes den beregnede verdien for t med $t(k)$ -fordelingen. Dette benyttes til å finne p-verdier i signifikans-tester. Signifikansnivået α er som i den logistiske regresjonen satt til 0.05.

Bruk av t-test på uavhengige utvalg er basert på antagelsen om at dataene i de to gruppene er omtrent normalfordelt. I dette studiet representerer de 22 pasientene og 14 kontrollene hvert sitt utvalg. Og for hver farmakokinetiske og deskriptive parameter i studiet kan utvalgene testes for normalitet. Kurven som beskriver normalfordelingen er gitt av Gauss-funksjonen:

$$\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2} \quad (24)$$

x er en variabel, det vil si parameteren. σ og μ er henholdsvis standardavviket og gjennomsnittet til populasjonen som utvalget er trukket ut fra, og er ikke kjent. Som tilnærminger for disse verdiene brukes standardavviket og gjennomsnittet til utvalget med parameterestimer. Det er for hvert utvalg generert et histogram. For den samme vektoren med parameter-verdier (x -verdier) som histogrammet er generert over, er normalfordelingen beregnet ved hjelp av formel (24). Den resulterende funksjonen er deretter normalisert til det korresponderende histogrammet. Histogrammet er testet for normalitet ved å utføre en chi-kvadrat-test. Nullhypotesen H_0 i denne testen sier at de forventede verdiene fra den teoretiske fordelingen, normalfordelingen, representerer de observerte verdiene i histogrammet nøyaktig. Parameteren chi-kvadrat, X^2 , er et mål på hvor mye de observerte verdiene i histogrammene avviker fra de forventede verdiene i normalfordelingen. Når H_0 er sann, vil parameteren X^2 ha en chi-kvadrat fordeling, kalt χ^2 . P-verdien for chi-kvadrat-testen er gitt ved $P(\chi^2 \geq X^2)$. Dersom det er et stort avvik mellom de forventede og beregnede verdiene vil X^2 være stor og korresponderende p-verdi lav. Dette er et bevis mot H_0 . Det finnes retningslinjer på hvor store de observerte og forventede verdiene bør være for at metoden skal være gyldig. Dette har sammenheng med at tilnærmingen av X^2 -fordelingen med χ^2 blir mer nøyaktig med økende størrelse på verdiene.

I dette studiet ble signifikansnivået i chi-kvadrat-testen satt til $\alpha=0.05$. Ved testing av en signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene for en gitt parameter, for eksempel K^{trans} i helstrukturanalysen, ble det betinget at chi-kvadrat-testen skulle gi en p-verdi større enn 0.05 for de to respektive utvalgene av parameterestimer for K^{trans} . Kun i det tilfellet ble H_0 , som sier at de to utvalgene er tilnærmet normalfordelt, beholdt, og Students t-test kunne benyttes.

I den deskriptive voxelbeskrivelsen ligner resultatene fra t-testen for både TAC og AUC resultatene fra den logistiske regresjonen. Det sentrale ikke-signifikante området strekker seg imidlertid over et større persentilintervall over hele tidsvektoren ved t-testen. I

helstrukturbeskrivelsen for TAC finnes det store likheter, mens for AUC er de fleste p-verdiene fra t-testen ikke signifikante i motsetning til p-verdiene fra den logistiske regresjonen. I både helstruktur- og vokselbeskrivelsen viser beregningene at en stor andel av utvalgene ikke oppfyller normalitetskravene. Dette er også tilfelle i den farmakokinetiske analysen. For både K^{trans} , v_e , k_{ep} , og T_0 i voxelanalysen ligner resultatene fra t-testen og den logistiske regresjonen; tendensene er de samme. I helstrukturanalysen finnes imidlertid ingen signifikans.

Siden utvalgene er relativt små, er det knyttet usikkerhet omkring spørsmålet om normalitet og bruk av chi-kvadrat-testen. I den logistiske regresjonen finnes ingen krav om normalitet, og de beregnede p-verdiene er heller ikke følsomme for uteliggere. I t-testen reduseres dataene i hvert utvalg ned til utvalgets gjennomsnitt og standardavvik. I den logistiske regresjonen tas det i kurvetilpasningen i stedet hensyn til hvert element i pasient- og kontrollutvalget samtidig. Dette åpner kanskje for en mer helhetlig vurdering av dataene i den logistiske regresjonen enn i Students t-test. Det er i dette studiet derfor lagt vekt på resultatene fra den logistiske regresjonen.

6.6.2 ROC

For følgende kapittel er litteraturen hentet fra henholdsvis Peat og Barton, Zweig og Campbell, og Anthony [36, 53, 54], der ikke annet er oppgitt.

En utvidet statistisk analyse kan utføres ved å produsere *receiver-operating characteristic* (ROC)-kurver, en teknikk som benyttes i klassifiseringsanalyse. Denne type analyse kan si noe om kvaliteten til en diagnostisk test eller testens evne til å klassifisere subjekter korrekt i klinisk relevante undergrupper. Dersom en parameter i dette studiet er vurdert til å kunne skille signifikant mellom pasientene og kontrollene, kan ROC-analyse gi tilleggsinformasjon om klassifiseringen.

Før generering av en ROC-kurve må hver lymfeknute plasseres i én av fire kategorier:

- Sann-positiv avgjørelse: lymfeknuten er malign og klassifiseres som malign
- Sann-negativ avgjørelse: lymfeknuten er normal og klassifiseres som normal
- Falsk-positiv avgjørelse: lymfeknuten er normal og klassifiseres som malign
- Falsk-negativ avgjørelse: lymfeknuten er malign og klassifiseres som normal

Videre benyttes to konsepter, sensitivitet og spesifisitet. Sensitivitet er lik andelen av alle positive tilfeller (pasienter) som identifiseres korrekt som positive og er definert som i formel (25).

$$\text{Sensitivitet} = \frac{\text{Sann_positiv}}{\text{Sann_positiv} + \text{Falsk_negativ}} \quad (25)$$

Spesifisitet er lik andelen av alle negative tilfeller (kontroller) som identifiseres korrekt som negative og er definert som i formel (26).

$$\text{Spesifisitet} = \frac{\text{Sann_negativ}}{\text{Sann_negativ} + \text{Falsk_positiv}} \quad (26)$$

I praksis er det mer interessant å se på (1-spesifisitet) som er lik andelen av alle negative tilfeller som identifiseres som positive, det vil si falsk-positive tilfeller.

I figur 6.6-1 vises relasjonen mellom begrepene definert ovenfor.

		TILSTAND	
		Positiv (pasient)	Negativ (kontroll)
DIAGNOSE	Positiv	Sann-positiv	Falsk-positiv (Type I feil)
	Negativ	Falsk-negativ (Type II feil)	Sann-negativ
		↓	↓
		Sensitivitet	Spesifisitet

Figur 6.6-1: Illustrasjon av relasjonene mellom begrepene som benyttes til å produsere en ROC-kurve. H_0 sier at en lymfeknute er normal (negativ). Ved diagnostisering avgjøres om nullhypotesen skal forkastes og lymfeknuten klassifiseres som malign (positiv), eller om den skal beholdes. Se kapittel 3.6 for definisjon av Type I og Type II feil.

Anta at en parameter skiller signifikant mellom pasientene og kontrollene. En ønsker da å bestemme en *cutoff*-verdi på parameteren som kan benyttes til å skille mellom maligne og normale lymfeknuter. For å bestemme denne cutoff-verdien kan sensitivitet og spesifisitet beregnes for hvert av parameterestimatene blant pasientene og kontrollene. Det innebærer at en test har mange sensitivitet og spesifisitetspar, og det er disse settene som beskriver hvor

nøyaktig testen kan skille mellom maligne og normale lymfeknuter. For enhver test der parameterfordelingene for henholdsvis pasientene og kontrollene overlapper hverandre, vil det være en balansegang mellom størrelsen på sensitivitet og spesifisitet. Dersom cutoff-verdien varieres over hele spekteret av parameterestimer, vil sensitivitet og spesifisitet bevege seg i motsatte retninger. Når den ene øker, vil den andre avta. Dersom sensitiviteten er stor, er andelen av de maligne lymfeknutene som klassifiseres korrekt som maligne stor. Det er viktig for at pasienten skal få den nødvendige behandlingen. Samtidig vil spesifisiteten være lav, og andelen av de normale lymfeknutene som klassifiseres som normale er liten.

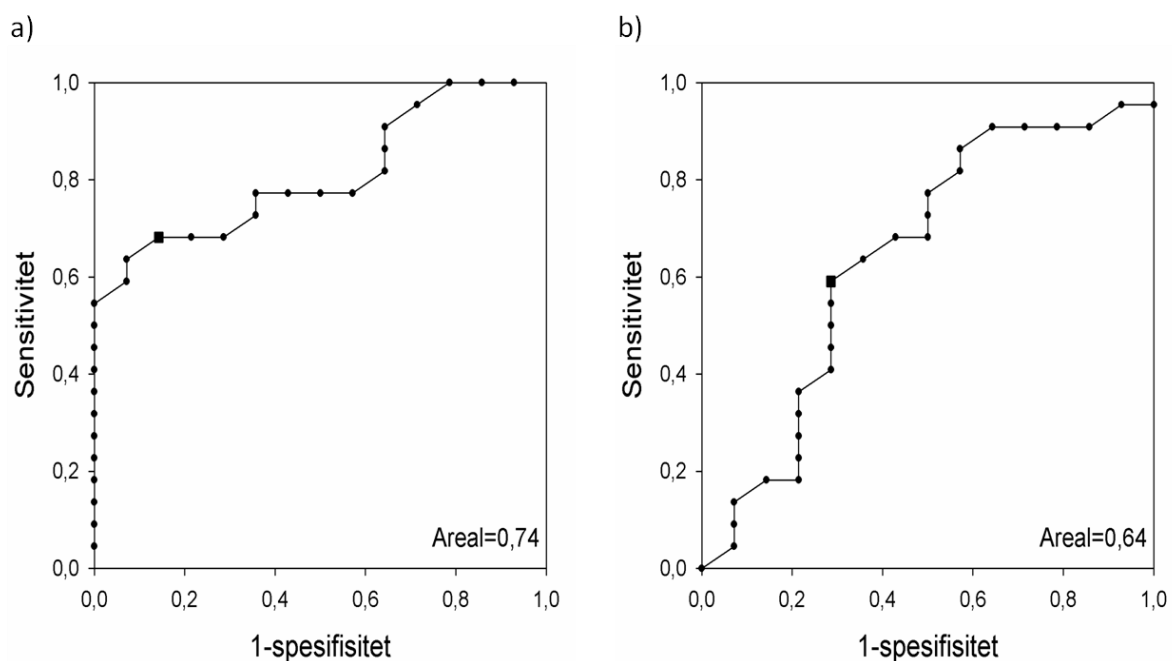
ROC-kurver kan benyttes til å fremstille hele spekteret av sensitivitet og spesifisitetspar som fremkommer ved å la cutoff-verdien variere fra det minste til det største parameterestimatet. Sensitivitet (y-asken) plottes mot 1-spesifisitet (x-aksen). ROC-kurven gir et sammenfattende bilde av testens evne til å klassifisere. En test med en perfekt diskriminering, det vil si uten overlapp mellom pasientenes og kontrollenes parameterfordeling, vil ha en ROC-kurve som følger y-aksen til punktet (0,1) og videre en rett linje til punktet (1,1). I punktet (0,1) er andelen sann-positive tilfeller 1 og andelen falsk-positive tilfeller 0. Det korresponderende parameterestimatet skiller perfekt mellom maligne og normale lymfeknuter, og kan benyttes til å gi en helt nøyaktig diagnose. Det teoretiske plottet for en test uten diskriminering er en diagonal linje som går fra punktet (0,0) til punktet (1,1). Diagnostiseringen i dette tilfellet, vil være det samme som å kaste kron og mynt. Dette indikerer at kurvens posisjon relativt til punktet (0,1) og diagonalen gir kvalitativ informasjon om hvor nøyaktig den diagnostiske testen er.

Som et kvantitativt mål på den diagnostiske testens nøyaktighet kan arealet under ROC-kurven benyttes. Ved konvensjon er dette arealet alltid større enn eller lik 0.5. Dersom arealet er lik 1 finnes et perfekt skille mellom parameterfordelingene, og et areal på 0.5 indikerer at det finnes ingen tilsynelatende forskjell mellom de to fordelingene.

ROC-kurven gjør det mulig å bestemme cutoff-verdien som maksimerer sensitiviteten og minimerer 1-spesifisitet. En mulighet er å identifisere punktet på kurven som ligger nærmest punktet (0,1) i diagrammet. Men betingelsene på spesifisitet og sensitivitet vil avhenge av den diagnostiske testen. I noen tilfeller kan det være viktigst å minimere 1-spesifisitet. Da kan det være mer aktuelt å benytte en annen metode for å identifisere cutoff-verdien.

I den farmakokinetiske voxelanalysen ble det funnet en statistisk signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene for v_e for høye og lave persentiler. I figur 6.6-2 vises den

beregnete ROC kurven for henholdsvis 12- og 57-persentilen av parameterestimaten for v_e hos pasientene og kontrollene. Korresponderende p-verdier fra den logistiske regresjonen er 10^{-13} og 0.032. Arealet under ROC kurven er beregnet ved hjelp av Riemann-summer, og er satt til å være gjennomsnittet av høyre og venstre Riemann-sum med subintervaller gitt av sensitivitet og spesifisitetssparene som definerer kurven. Det beregnede arealet er henholdsvis 0.74 og 0.64 for 12- og 57-persentilen. En lavere p-verdi indikerer en større signifikant forskjell mellom pasientene og kontrollene for den aktuelle parameteren. Siden arealet under kurven gir en indikasjon på testens evne til å skille mellom de to fordelingene, er det naturlig at 12-persentilen som har den minste p-verdien, også har det største arealet under ROC-kurven. I figuren er også punktet på ROC-kurven med kortest avstand til punktet (0,1) markert med et kvadrat.



Figur 6.6-2: Den beregnede ROC-kurven for henholdsvis a) 12-persentilen og b) 57-persentilen av parameterestimaten for v_e hos pasientene og kontrollene. Hvert sensitivitet og spesifisitetsspar er markert med et punkt på den heltrukne linjen. Punktet på kurven med kortest avstand til punktet (0,1) er markert med et kvadrat.

Det er i dette studiet ikke gjort en omfattende ROC analyse for de parameterne som skiller signifikant mellom pasientene og kontrollene. Eksempelet ovenfor illustrerer i enkelhet en mulig anvendelse av denne metoden. Den kan være mer aktuell å benytte dersom den statistiske analysen bekrefter at en mulig diagnostisk metode konsekvent skiller mellom pasientene og kontrollene. I eksempelet med persentilene av v_e observeres også at selv for persentilene som den logistiske regresjonen gir signifikans for, er det beregnede arealet

relativt lite slik at det er lite hensiktsmessig å identifisere en eventuell cutoff-verdi for parameteren.

Kildeliste

1. Statistisk sentralbyrå. *Dødsårsaker, 2008. Hjerne- og karsykdommer og kreft viktigste dødsårsaker*. [cited 2010 03.06]; Available from: <http://www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak/>.
2. Cancer Registry of Norway, *Cancer in Norway 2008 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. 2009: Oslo.
3. Store norske leksikon. *kreft – kreftutvikling*. [cited 2010 08.06]; Available from: <http://www.snl.no/kreft/kreftutvikling>.
4. Carmeliet, P. and R.K. Jain, *Angiogenesis in cancer and other diseases*. Nature, 2000. **407**: p. 249-257.
5. Dowsett, D.J., P.A. Kenney, and R.E. Johnston, *The physics of diagnostic imaging*. 2. ed. 2006: Hodder Arnold.
6. Miles, K.A., et al., *Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology*. Academic Radiology, 2000. **7**(10): p. 840-850.
7. Rumboldt, Z., R. Al-Okaili, and J.P. Deveikis, *Perfusion CT for head and neck tumors: Pilot study*. American journal of neuroradiology, 2005. **26**: p. 1178-1185.
8. Lee, T.-Y., *Functional CT: physiological models*. Trends in Biotechnology, 2002. **20**(8 (Supl.)): p. S3-S10.
9. Hickey, M.M. and M.C. Simon, *Regulation of angiogenesis by hypoxia and hypoxia-inducible factors*. Current topics in developmental biology, 2006. **76**: p. 217-257.
10. Vaupel, P., F. Kallinowski, and P. Okunieff, *Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: a review*. Cancer Research, 1989. **49**: p. 6449-6465.
11. Hashizume, H., et al., *Openings between defective endothelial cells explain tumor vessel leakiness*. The American Journal of Pathology, 2000. **156**(4): p. 1363-1380.
12. Holte, H., et al., *Medikamentell kreftbehandling. Cytostatikaboken*. 7. ed, ed. O. Dahle, et al. 2009: Farmakologisk institutt, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.
13. Kåresen, R. and E. Wist, *Kreft-sykdommer, en basisbok for helsepersonell*. 3. ed. 1. opplag. 2009: Gyldendal norsk forlag.
14. Oncolex. *Lymfom*. 04.11.2009 [cited 2010 20.03]; Available from: <http://www.oncolex.no/Lymfom.aspx>.
15. Oncolex. *Stadier/utbredelse*. 04.11.2009 [cited 2010 20.03]; Available from: <http://www.oncolex.no/en/Lymfom/Bakgrunn/StadierUtbredelse.aspx>.
16. Kalender, W.A., *Computed tomography. Fundamentals, system technology, image quality, applications*. 2. revised ed. 2005, Erlangen: Publicis Corporate Publishing.
17. United Medical Technologies Corporation. *Radiology-Equipment.com*. [cited 2010 20.06]; Available from: <http://www.radiology-equipment.com/Detail.CFM?LineItemID=1638>.

18. Krause, W., *Delivery of diagnostic agents in computed tomography*. Advanced Drug Delivery Reviews, 1999. **37**(1-3): p. 159-173.
19. Kalender, W.A., *Computed tomography. Fundamentals, system technology, image quality, applications*. 2. revised ed. 2005, Erlangen: Publicis Corporate Publishing.
20. Dawson, P. and W. Clauß, *Contrast media in practice. Questions and answers* 1994: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
21. Herman, S., *Computed tomography contrast enhancement principles and the use of high-concentration contrast media*. Journal of computer assisted tomography, 2004. **28** (Suppl. 1): p. S7-S11.
22. Miles, K.A., *Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review*. European journal of radiology, 1999. **30**(3): p. 198-205.
23. Evelhoch, J.L., *Key factors in the acquisition of contrast kinetic data for oncology*. Journal of magnetic resonance imaging, 1999. **10**(3): p. 254-259.
24. Store norske leksikon. *farmakokinetikk (SML-artikkel)*. [cited 2010 15.02.]; Available from: http://www.snl.no/.sml_artikkel/farmakokinetikk.
25. Tofts, P.S. and A.G. Kermode, *Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts*. Magnetic resonance in medicine, 1991. **17**(2): p. 357-367.
26. Tofts, P.S., *Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging*. Journal of magnetic resonance imaging, 1997. **7**(1): p. 91-101.
27. Tofts, P.S., et al., *Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T_1 -weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols*. Journal of magnetic resonance imaging, 1999. **10**(3): p. 223-232.
28. Boas, M.L., *Mathematical methods in the physical sciences*. 3. ed. 2006: John Wiley & Sons.
29. Lee, T.-Y., T.G. Purdie, and E. Stewart, *CT imaging of angiogenesis*. The Quarterly journal of nuclear medicine, 2003. **47**(3): p. 171-187.
30. Store norske leksikon. *hematokrit (SML-artikkel)*. [cited 2010 21.06]; Available from: http://www.snl.no/.sml_artikkel/hematokrit.
31. Rakshit, S., A. Ghosh, and B.U. Shankar, *Fast mean filtering technique (FMFT)*. Pattern Recognition, 2007. **40**(3): p. 890-897.
32. Parker, G.J.M. and D.L. Buckley, *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology*. 2005: Springer Berlin Heidelberg.
33. Markwardt, C.B. *Non-linear least squares fitting in IDL with MPFIT*. in *Astronomical Data Analysis Software and Systems XVIII*. 2008. Quebec, Canada: Astronomical Society of the Pacific.
34. Moore, D.S. and P.G. McCabe, *Introduction to the practice of statistics*. 4. ed. 2003, New York: W. H. Freeman and Company.
35. Dawson, P., *Functional imaging in CT*. European journal of radiology, 2006. **60**(3): p. 331-340.
36. Peat, J. and B. Barton, *Medical statistics. A guide to data analysis and critical appraisal*. 1. ed. 2005: Blackwell Publishing Ltd.
37. Devore, J.L. and K.N. Burk, *Modern mathematical statistics with applications*. 2007: Duxbury Press.

-
38. Hosmer, D.W. and S. Lemeshow, *Applied logistic regression*. 2. ed. Wiley series in probability and statistics. 2000: John Wiley & Sons, Inc.
 39. Altman, D.G., *Practical statistics for medical research*. 1. ed. 1991, London: Chapman & Hall.
 40. Holm, S., *A simple sequentially rejective multiple test procedure*. Scandinavian journal of statistics, 1979. **6**(2): p. 65-70.
 41. Miles, K.A., *Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol?* The British journal of radiology, 2003. **76**: p. S36-S42.
 42. Bae, K.T., J.P. Heiken, and J.A. Brink, *Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT. Part II . Effect of reduced cardiac output in a porcine model*. Radiology, 1998. **207**: p. 657-662.
 43. Kormano, M., et al., *Dynamic contrast enhancement of the upper abdomen: effect of contrast medium and body weight*. Investigative Radiology, 1983. **18**(4): p. 364-367.
 44. Koh, T.S., et al., *Dynamic contrast-enhanced CT imaging of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: feasibility of a prolonged dual-phase imaging protocol with tracer kinetics modeling*. European Radiology, 2009. **19**(4): p. 1184-1196.
 45. Koster, A. and J.M.M. Raemaekers, *Angiogenesis in malignant lymphoma*. Current opinion in oncology, 2005. **17**(6): p. 611-616.
 46. Yeung, W.T.I., et al., *In vivo CT measurement of blood-brain transfer constant of iopamidol in human brain tumors*. Journal of Neuro-Oncology, 1992. **14**(2): p. 177-187.
 47. Buckley, D.L., *Uncertainty in the analysis of tracer kinetics using dynamic contrast-enhanced T_1 -weighted MRI*. Magnetic resonance in medicine, 2002. **47**(3): p. 601-606.
 48. Miles, K.A. and B.B. Kelley, *CT measurements of capillary permeability within nodal masses: a potential technique for assessing the activity of lymphoma*. The british journal of radiology, 1997. **70**(829): p. 74-79.
 49. Dugdale, P.E., et al., *CT measurement of perfusion and permeability within lymphoma masses and its ability to assess grade, activity, and chemotherapeutic respons*. Journal of computer assisted tomography, 1999. **23**(4): p. 540-547.
 50. Hagtvedt, T., et al., *Computed tomography enhancement characteristics of lymphomatous lymph nodes of the neck*. Dentomaxillofacial radiology, 2007. **36**: p. 234-236.
 51. Magnusson, A., et al., *Contrast enhancement of pathologic lymph nodes demonstrated by computed tomography*. Acta Radiologica, 1989. **30**(3): p. 307-310.
 52. Pombo, F., et al., *CT attenuation values and enhancing characteristics of thoracoabdominal lymphomatous adenopathies*. Journal of computer assisted tomography, 1994. **18**(1): p. 59-62.
 53. Zweig, M.H. and G. Campbell, *Receiver-Operating Characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine*. Clinical chemistry, 1993. **39**(4): p. 561-577.

-
54. Anthony, D., *Understanding advanced statistics. A guide for nurses and health care researchers*. 1999: Churchill Livingstone.

Appendiks A

Programprosedyrer

Innlesing av data fra DICOM-filene

- Program for innlesing av data fra DICOM-filene
-

Generering av TAC_{arterie}

- Program for å hente ut TAC i en arterie
 - Program for modifisering av TAC for å minimere partiell volumeffekt
 - Program for skalering og kurvetilpasning av TAC
 - Funksjon for biekspontiell kurve
-

Konturering av lymfeknute

- Program for konturering av lymfeknute
-

Beregning av deskriptive og farmakokinetiske parametere

- Program for den deskriptive voxel- og helstrukturanalysen
 - Program for den farmakokinetiske voxelanalysen
 - Program for den farmakokinetiske helstrukturanalysen
 - Funksjon for Tofts-integralet
-

Logistisk regresjon av de deskriptive og farmakokinetiske parameterne

- Program for den logistiske regresjonen av parameterne i den deskriptive helstruktur- og voxel-analysen
 - Program for den logistiske regresjonen av parameterne i den farmakokinetiske voxel-analysen
 - Program for den logistiske regresjonen av parameterne i den farmakokinetiske helstrukturanalysen
 - Funksjon for beregning av persentiler
 - Funksjon for logistisk regresjon
-

Metoder nevnt i kapittel 6

- Program for korrigering av pasientbevegelse
 - Funksjon for korrelasjon
 - Program for Students t-test og sjekk av normalitet
 - Program for ROC-analyse
-

Innlesing av data fra DICOM-filene

- Program for innlesing av data fra DICOM-filene

*;;Leser inn data fra DICOM-filene; antall bilder i DCE-CT-serien,bildematrisen for hvert
;;tidspunkt, de korresponderende avbildnings-tidspunktene og bildematrisesens dimensjoner*

```
DEVICE, DECOMPOSED = 0
loadct, 0
```

```
dir='C:\Users\Thea\Documents\Back-up1\CT-bilder (13.01.10)\'
files_syk=file_search(dir+'Pasientmateriale, syk\Pasient*')
files_kont=file_search(dir+'Pasientmateriale, kontroll\Pasient*')
files=[files_syk,files_kont]
nfiles=n_elements(files)
```

```
for i=0,nfiles-1 do begin
CD, files(i)
dir=FILE_SEARCH('*', /TEST_DIRECTORY)
cd, files(i)+'\'+dir+'\CT'
```

```
; finne alle filer (i form av navn), og antall filer
fil=FILE_SEARCH('*', COUNT=nfil)
```

```
; les første fil - inneholder relevant DICOM
obj = OBJ_NEW('IDLffDICOM')
read = obj->Read(fil(0))
;hent "peker" til verdi
dim = obj->GetValue('0028'x, '0010'x)
dim =*dim[0]
```

```
; Les inn tidspunkt for kontrastforsterkede bilder
time=strarr(nfil)
for j=0, nfil-1 do begin
read = obj->Read(fil(j))
tim = obj->GetValue('0008'x, '0033'x)
time(j)=*tim[0]
```

```
; ødelegger det elementet som pekeren tim peker på
ptr_free, tim
endfor
```

```
;konverter tid til timer, minutter og sekunder
hour=float(strmid(strcompress(time, /REMOVE_ALL),0,2))
minu=float(strmid(strcompress(time, /REMOVE_ALL),2,2))
sec=float(strmid(strcompress(time, /REMOVE_ALL),4,2))
time1=hour*60.0+minu+sec/60.0
s=sort(time1)
time=time1(s)
time=time-time(0)
;leser inn kontrastforsterkede bilder
images=fltarr(dim, dim, nfil)
```

```
for j=0, nfil-1 do begin
read = obj->Read(fil(s(j)))
image = obj->GetValue('7fe0'x, '0010'x)
image=*image[0]

; legg bilde inn i 3d-matrise
images(*,*,j)=rotate(image, 7)
endfor
OBJ_DESTROY, obj

;Lagrer variable til en fil
CD, 'G:\Master-oppgave\Pasientmateriale, kontroll (med filer)\Pasient '+pas
save, filename='Variable.sav', images, time, nfil, dim
endfor
end
```

Generering av TAC_{arterie}

- Program for hente ut TAC i en arterie

*;;Lagrer TAC for en valgt arterie, beregnet over et område på 3*3 voxler, og
;;korresponderende koordinater i bildematrisen.*

```
DEVICE, DECOMPOSED = 0
loadct, 0

;velg pasient
pasient=7
pas=strcompress(string(pasient), /remove_all)
CD,'F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Pasientmateriale, kontroll\Pasient '+pas
restore, 'Variable.sav'

;finn arterier
;hjelpe-matrise for å identifisere arterie
contrast=fltarr(dim,dim,nfil)
for i=0, nfil-1 do contrast(*,*,i)=images(*,*,i)-images(*,*,0)
ima=contrast(*,*,4)
; Fjern rusk (kontrast < 0!) for bedret visualisering av kontrastbilde
ima(where(ima le 0))=0
;definer arteriefunksjon - setter maks antall "arterier" til 12
arter=fltarr(12, nfil)
;definerer en matrise for å ta vare på koordinatene som vi genererer arteriefunksjonene fra
coord=intarr(12,dim, dim)

i=0
svar='n'
while svar eq 'n'do begin
window, 1, xsize=2*dim, ysize=2*dim
tvsc1, rebin(ima, 2*dim, 2*dim, /SAMPLE)<200
```

```

; klikk på den valgte arterien
cursor, x, y, /DEVICE
wait, 0.5
x=x/2
y=y/2
;marker i bildet
ima(x-2:x+2, y)=0
ima(x,y-2:y+2)=0
; Henter ut 9 voxler rundt (x,y)
dum=intarr(dim,dim)
dum(x-1:x+1, y-1:y+1)=1
index=where(dum eq 1)
;registrere de 9 voxlene i en egen matrise
coord(i, x-1:x+1, y-1:y+1)=1

mid_arter=fltarr(nfil)
image=fltarr(dim,dim)
; Beregn tidsutvikling av gj.snittet innenfor 3x3 boks
for j=0, nfil-1 do begin
image(*,*)=images(*,*,j)
mid_arter(j)=mean(image(index))
arter(i,j)=mid_arter(j)-mid_arter(0)
endfor

; plott data
if i eq 0 then begin
window, 4
plot, time, arter(i,*), psym=-4, yrange=[-10, 250]
endif else begin
wset, 4
oplot, time, arter(i,*), psym=-4
endelse
read, svar, prompt='Fornøyd(j/n)?'
i=i+1
endwhile

window, 5, xsize=2*dim, ysize=2*dim
tvsc1, rebin(ima, 2*dim, 2*dim) < 200

;velger en av arteriene som lagres sammen med tilhørende koordinater og bilde med koordinater
window, 4
plot, time, arter(0,*),psym=-4, yrange=[-5, max(arter)]
for p=0,i-1 do begin
stop
oplot, time, arter(p,*),psym=-4
endfor
stop
;velger ønsket arterie
i=strcompress(string(i), /remove_all)
read, svar, prompt='Skriv inn valgt arterie i form av et tall mellom 1 og '+i+': '
svar=fix(svar)
indeks=svar-1

```

```
;legger valgt funksjon inn i en ny array
plasma=fltarr(nfil)
plasma(*)=arter(indeks,*)
coord_plasma=coord(indeks,*,*)
inde=where(coord_plasma eq 1)
ima=contrast(*,*,9)
ima(where(ima le 0))=0
ima(inde)=0

window, 5, xsize=2*dim, ysize=2*dim
tvsc1, rebin(ima, 2*dim, 2*dim) < 200
window, 6
plot, time,plasma,psym=-4, yrange=[-5, max(plasma)]

;Lagrer til fil
save, filename='plasma.sav', plasma, ima, coord_plasma
end
```

- **Program for modifisering av TAC for å minimere partiell volumeffekt**

;;Beregner en ny TAC for den valgte arterien der det tas hensyn til partiell volumeffekt

```
DEVICE, DECOMPOSED = 0
loadct, 0

dir='F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\'
files_syk=file_search(dir+'Pasientmateriale, syk\Pasient*')
files_kont=file_search(dir+'Pasientmateriale, kontroll\Pasient*')
files=[files_syk,files_kont]
nfiles=n_elements(files)

for i=0, nfiles-1 do begin
cd, files(i)
restore, 'plasma.sav'
restore, 'variable.sav'
inde=where(coord_plasma eq 1)
sent=inde(5)
b=fltarr(dim, dim)
ind=array_indices(b, sent)
b(ind(0)-1:ind(0)+1, ind(1))=1
b(ind(0),ind(1)-1:ind(1)+1)=1
index_p=where(b eq 1)
mid_arter=fltarr(nfil)
plasma1=fltarr(nfil)
image=fltarr(dim, dim)

for j=0, nfil-1 do begin
image(*,*)=images(*,*,j)
mid_arter(j)=mean(image(index_p))
```

```

plasma1(j)=mid_arter(j)-mid_arter(0)
endfor

window, 1
plot, time, plasma, yrange=[-10,210]
oplot, time, plasma1, thick=1.5
plasma=plasma1

;larger til fil
save, filename='plasma_kors.sav',plasma, index_p
end

```

- **Program for skalering og kurvetilpasning av TAC**

*;;Skalerer arteriefunksjonen med den eksplisitte hct og gjør deretter en kurvetilpasning til
;;TAC med en bieksponentiell funksjon fra og med kurvens maksimumspunkt.*

```

DEVICE, DECOMPOSED = 0
loadct, 0

hct=0.43
pasient=1
pas=strcompress(string(pasient), /remove_all)
CD, 'F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Pasientmateriale, syk\Pasient '+pas
;CD, 'F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Pasientmateriale, kontroll\Pasient
;'+pas

restore, 'variable.sav'
restore, 'plasma_kors.sav'

plasma=plasma/(1-hct)
window, 1
plot,time, plasma
plasma(where(plasma le 0))=0

ind_max=where(plasma eq max(plasma))
time_max=time(ind_max)
parinfo = replicate({value:0.0D, fixed:0, limited:[0,0], limits:[0.D,0], relstep:0.0D, tied:""}, 4)
parinfo[0:3].limited[0] = 1
parinfo[0:3].limits[0] = 0.D
parinfo[0:3].relstep[0] = double(1e-8)
parinfo[2].tied = strcompress(string(max(plasma)), /REMOVE_ALL)+'-P[0]'
a_in=40.0
b_in=2.0
c_in=50.0
d_in=0.1
ind=where(time ge time_max(0))
par=double([a_in, b_in, c_in, d_in])
func_err=dblarr(nfil)
func_err(*)=1.0

```

```
res=MPFITFUN('arterie', double(time(ind)-min(time(ind))), double(plasma(ind)), func_err(ind), par,
PARINFO=parinfo, YFIT=func_fit, STATUS=status, QUIET=0, MAXITER=100, FTOL=1e-6, /DOUBLE)

arter_tilp=fltarr(nfil)
arter_tilp(ind_max(0):nfil-1)=arterie(time(ind_max(0):nfil-1)-time(ind_max(0)), res)
arter_tilp(0:ind_max(0)-1)=plasma(0:ind_max(0)-1)

oplot, time, arter_tilp, thick=1.5
save, filename='plasma_tilp_kors_hct.sav', arter_tilp
end
```

- **Funksjon for bieksponentiell kurve**

;;Funksjon for den bieksponentielle kurven tilpasset TAC for arterien

```
Function arterie, x, par, F
a=par(0)
b=par(1)
c=par(2)
d=par(3)
F=a*exp(-b*x)+c*exp(-d*x)
return, F
end
```

Konturering av lymfeknute

- **Program for konturering av lymfeknute**

;;Konturerer lymfeknute

```
DEVICE, DECOMPOSED=0
loadct, 0

pasient=6
pas=strcompress(string(pasient), /remove_all)
CD, 'F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Pasientmateriale, kontroll\Pasient'
'+pas
restore, 'Variable.sav'

struktur_nr=1
struktur=strcompress(string(struktur_nr), /remove_all)
window,0, xsize=512, ysize=512
tvsc!,images(*,*,0)<1200>900

;velger et område omkring lymfeknuten som blåses opp
box_cursor, x0,y0,nx,ny
utsnitt=intarr(nx,ny)
```

```

utsnitt(0:nx-1,0:ny-1)=images(x0:x0+nx-1,y0:y0+ny-1,0)

svar='n'
while svar eq 'n' do begin
zoom=4
window, 1, xsize=zoom*nx, ysize=zoom*ny
tvsc1, rebin(utsnitt, zoom*nx, zoom*ny)<1200>900

;konturerer lymfeknute
roi=defroi(zoom*nx, zoom*ny, xverts, yverts, /RESTORE)
xverts=x0+(xverts/zoom)
yverts=y0+(yverts/zoom)
window,2, xsize=512, ysize=512
tvsc1,images(*,*,0)<1200>900
plots, xverts, yverts, /DEVICE, thick=0.3
;kan velge å konturere på nytt
read, svar, prompt='Fornøyd(j/n)?'
endwhile

save, filename='Tumor percentil '+struktur+'.sav', xverts, yverts, roi
end

```

Beregning av deskriptive og farmakokinetiske parametere

- Program for den deskriptive helstruktur- og vokselanalysen

;;Beregning av $TAC_{\text{middel/voxel}}$ og $AUC_{\text{middel/voxel}}$. Fra TAC_{arterie} beregnes tilsvarende TAC og AUC til bruk i en eventuell normering av $TAC_{\text{middek/voxel}}$ og $AUC_{\text{middel/voxel}}$

```

DEVICE, DECOMPOSED = 0
loadct, 0

```

```

dir='F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\'
files_syk=file_search(dir+'Pasientmateriale, syk\Pasient*')
files_kont=file_search(dir+'Pasientmateriale, kontroll\Pasient*')
files=[files_syk,files_kont]
nfiles=n_elements(files)

```

```

time_int=[0.00,0.166687,0.333313,0.500000,0.666687,0.833313,1.00000,1.16669,1.33331,
1.50000,1.66669,1.83331,2.00000,3.00000,5.00000,7.00000]
time_int=min(time_int)+(findgen(43)*(max(time_int)-min(time_int)))/(42)
nel=n_elements(time_int)

```

```

for i=0,nfiles-1 do begin
cd,files[i]
restore, 'plasma_tilp_kors_hct.sav'
restore,'variable.sav'
restore,'Tumor percentil 1.sav'
arter=arter_tilp
xverts1=xverts

```

```
yverts1=yverts
index_1=roi
if file_test('Tumor percentil 2.sav') then begin
restore,'Tumor percentil 2.sav'
index_2=roi
index=[index_1,index_2]
xverts2=xverts
yverts2=yverts
endif else begin
index_2=-1
index=index_1
endelse

contrast=fltarr(dim, dim, nfil)
image=fltarr(dim,dim)
image(*,*)=images(*,*,0)
if i le 21 then begin
ant=2
str=5
endif else begin
ant=1
str=3
endelse

k=long(0)
k=0
while k lt n_elements(index) do begin
ind=array_indices(image, index(k))
mid_roi=fltarr(nfil)
mid_contrast_roi=fltarr(nfil)
for j=0, nfil-1 do begin
dum=fltarr(str,str)
dum(*,*)=images(ind(0)-ant:ind(0)+ant, ind(1)-ant:ind(1)+ant, j)
mid_roi(j)=mean(dum)
contrast(ind(0), ind(1), j)=mid_roi(j)-mid_roi(0)
endfor
k=k+1
endwhile

contrast(where(contrast le 0))=0
mid_HU_roi=fltarr(nfil)
tac_med=fltarr(n_elements(time))
for j=0,nfil-1 do begin
dum=images[*,* ,j]
mid_HU_roi(j)=mean(dum(index))
tac_med[j]=mid_HU_roi(j)-mid_HU_roi(0)
endfor

tac_med(where(tac_med le 0))=0
ind_t=where(tac_med gt 0.0)
time=(time - time[(ind_t[0]-1) > 0 ]) > 0.0
```

```

contrast_int=fltarr(dim,dim,n_elements(time_int))
AUC_int=fltarr(dim,dim,n_elements(time_int))

inde=array_indices(contrast[,*,0],index)
for j=0,n_elements(index)-1 do begin
tac_dum=interpol(reform(contrast[inde[0,j],inde[1,j],*]),time,time_int)
contrast_int[inde[0,j],inde[1,j],*]=tac_dum[*]
auc_dum1=total((time_int(1:*)-time_int(0:nel-2))*tac_dum(1:*), /CUMULATIVE, /DOUBLE)
auc_dum2=total((time_int(1:*)-time_int(0:nel-2))*tac_dum(0:nel-2), /CUMULATIVE, /DOUBLE)
auc_dum=0.5*(auc_dum1+auc_dum2)
auc_int[inde[0,j],inde[1,j],1:*=auc_dum[*]
endfor

contrast_int_med=fltarr(n_elements(time_int))
auc_int_med=fltarr(n_elements(time_int))
contrast_int_med[*]=interpol(tac_med,time,time_int)
auc_dum1=total((time_int(1:*)-time_int(0:nel-2))*contrast_int_med[1:*), /CUMULATIVE, /DOUBLE)
auc_dum2=total((time_int(1:*)-time_int(0:nel-2))*contrast_int_med[0:nel-2], /CUMULATIVE, /DOUBLE)
auc_dum=0.5*(auc_dum1+auc_dum2)
auc_int_med[1:*=auc_dum[*]

;;normerings parametere
time_arter=time
ind_t_arter=(where(arter gt 0.0))
time_arter=(time_arter - time_arter[(ind_t_arter[0]-1) > 0]) > 0.0
contrast_norm=interpol(arter,time_arter,time_int)
arter_int=interpol(arter,time_arter,time_int)
auc_norm1=total((time_int(1:*)-time_int(0:nel-2))*arter_int[1:*), /CUMULATIVE, /DOUBLE)
auc_norm2=total((time_int(1:*)-time_int(0:nel-2))*arter_int[0:nel-2], /CUMULATIVE, /DOUBLE)
auc_norm=[0,0.5*(auc_norm1+auc_norm2)]

cd,files[i]
save,filename='deskriptiv glatt pl kors hct.sav', dim, time_int, index_1,index_2,index,
contrast_int,contrast_int_med,auc_int,auc_int_med,contrast_norm, auc_norm

endfor
end

```

- **Program for den farmakokinetiske voxelanalysen**

;; Beregning av TAC_{voxel} . Kurvetilpasning av Tofts-integralet til TAC_{voxel} ved hjelp av minste-
 ;;kvadraters ikke-lineær regresjon. Estimering av de farmakokinetiske parameterne og
 ;;beregning av korrelasjonskoeffisienten.

```

DEVICE, DECOMPOSED = 0
loadct, 0
common art, arter

```

```

dir_syk= 'F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Pasientmateriale, syk\'

```

```

dir_kont='F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Pasientmateriale, kontroll\'
files_syk=file_search(dir_syk+'Pasient*\')
files_kont=file_search(dir_kont+'Pasient*\')

files=[files_syk,files_kont]
numfiles=n_elements(files)

for i=0,numfiles-1 do begin
cd,files[i]
restore,'variable.sav'
restore,'Tumor percentil 1.sav'
restore,'plasma_tilp_kors_hct.sav'

index=roi
xverts1=xverts
yverts1=yverts
IF FILE_TEST('tumor percentil 2.sav' ) then begin
restore,'tumor percentil 2.sav'
xverts2=xverts
yverts2=yverts
index=[index,roi]
ENDIF else begin
xverts2=-1
yverts2=-1
endelse

arter=arter_tilp
npoint=100
time_int=findgen(npoint)*(max(time)-min(time))/(npoint-1)
arter=interpol(arter, time, time_int)
func=fltarr(nfil)
func_fit=fltarr(nfil)
func_err=fltarr(nfil)

parinfo = replicate({value:0.0D, fixed:0, limited:[0,0], limits:[0.D,0]}, 3)
parinfo[0:1].limited[0] = 1
parinfo[0:1].limits[0] = double(0.001)
parinfo[1].limited[1] = 1
parinfo[1].limits[1] = 1.D

stat=intarr(dim,dim)
rkv=fltarr(dim,dim)
Ktrans=fltarr(dim,dim)
nye=fltarr(dim,dim)
delta_t=fltarr(dim,dim)
contrast_fit=fltarr(dim, dim, nfil)
contrast_filt=fltarr(dim,dim,nfil)
image=fltarr(dim,dim)
image(*,*)=images(*,*,0)

if i le 21 then begin
ant=2

```

```

str=5
endif else begin
ant=1
str=3
endelse

k=long(0)
k=50
while k lt n_elements(index) do begin
ind=array_indices(image, index(k))
mid_roi=fltarr(nfil)
mid_contrast_roi=fltarr(nfil)
sd=fltarr(nfil)
for j=0, nfil-1 do begin
dum=fltarr(str,str)
dum(*,*)=images(ind(0)-ant:ind(0)+ant, ind(1)-ant:ind(1)+ant, j)
mid_roi(j)=mean(dum)
contrast_filt(ind(0), ind(1), j)=mid_roi(j)-mid_roi(0)
sd(j)=stddev(dum)
endfor

contrast_filt(where(contrast_filt le 0))=0
func(*)=contrast_filt(ind(0),ind(1),*)
func_int=interpol(func, time, time_int)
func_err=sqrt((sd^2)+(sd(0)^2))/str ;sqrt(25)
func_err_int=interpol(func_err, time, time_int)

Ktrans_in=0.1
nye_in=0.5
delta_t_in=0.2
par=[Ktrans_in, nye_in, delta_t_in]
res=MPFITFUN('Tofts', time_int, func_int, func_err_int, par, PARINFO=parinfo, YFIT=func_fit,
STATUS=status, QUIET=1, MAXITER=100, FTOL=1e-6)
contrast_fit(ind(0), ind(1), *)=interpol(func_fit, time_int, time)
Ktrans(index(k))=res(0)
nye(index(k))=res(1)
delta_t(index(k))=res(2)
stat(index(k))=status
rkv(index(k))=(correlate(func_int, func_fit))^2.0
k=k+1
endwhile

ind=where(finite(rkv) eq 0)
if ind(0) ne -1 then rkv(ind)=0
kep=fltarr(dim,dim)
ind=where(nye ne 0)
kep(ind)=Ktrans(ind)/nye(ind)

Ktrans_ind=Ktrans(index)
kep_ind=kep(index)
nye_ind=nye(index)
rkv_ind=rkv(index)

```

```
stat_ind=stat(index)
delta_t_ind=delta_t(index)

save, filename='Kv parametere pl kors hct.sav', Ktrans, kep, nye, rkv, arter, stat,
delta_t, contrast_fit, contrast_filt, index
endfor
end
```

- **Program for den farmakokinetiske helstrukturanalysen**

*;;Beregning av TAC_{middel} . Kurvetilpasning av Tofts-integralet til TAC_{middel} ved hjelp av
;;minstekvadraters ikke-lineær regresjon. Estimering av de farmakokinetiske parameterne
;;og beregning av korrelasjonskoeffisienten.*

```
DEVICE, DECOMPOSED = 0
loadct, 0
common art, arter
```

```
dir='F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\'
files_syk=file_search(dir+'Pasientmateriale, syk\Pasient*')
files_kont=file_search(dir+'Pasientmateriale, kontroll\Pasient*')
files=[files_syk,files_kont]
```

```
CD, 'F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Pasientmateriale, syk\Pasient 5'
restore, filename='Variable.sav'
ant_pas=n_elements(files)
syk=intarr(n_elements(files))
pas=intarr(ant_pas)
pas[0:n_elements(files_syk)-1]=1
```

```
kep_roi=fltarr(ant_pas)
stat_roi=intarr(ant_pas)
rkv_roi=fltarr(ant_pas)
Ktrans_roi=fltarr(ant_pas)
nye_roi=fltarr(ant_pas)
delta_t_roi=fltarr(ant_pas)
```

```
for i=0, ant_pas-1 do begin
CD,files[i]
restore, 'Variable.sav'
restore,'plasma_tilp_kors_hct.sav'
restore, 'tumor percentil 1.sav'
index=roi
IF FILE_TEST('tumor percentil 2.sav' ) then begin
restore,'tumor percentil 2.sav'
index=[index,roi]
ENDIF
```

```
arter=arter_tilp
mid_HU_roi=fltarr(nfil)
```

```

contrast_fit_roi=fltarr(nfil)
sd=fltarr(nfil)
mid_contrast_roi=fltarr(nfil)
for j=0, nfil-1 do begin
dum=fltarr(dim, dim)
dum=images(*,*,j)
mid_HU_roi(j)=mean(dum(index))
mid_contrast_roi(j)=mid_HU_roi(j)-mid_HU_roi(0)
sd(j)=stddev(dum(index), /double, /nan)
end

mid_contrast_roi(where(mid_contrast_roi le 0))=0
npoint=100
time_int=findgen(npoint)*(max(time)-min(time))/(npoint-1)
arter=interpol(arter, time, time_int)

func_err=fltarr(nfil)
func_err=sqrt((sd^2)+(sd(0)^2))/sqrt(n_elements(index))
func_err_int=interpol(func_err, time, time_int)

parinfo = replicate({value:0.0D, fixed:0, limited:[0,0], limits:[0.D,0]}, 3)
parinfo[0:1].limited[0] = 1
parinfo[0:1].limits[0] = double(0.001)
parinfo[1].limited[1] = 1
parinfo[1].limits[1] = 1.D
Ktrans_in=0.1
nye_in=0.5
delta_t_in=0.1
par=[Ktrans_in, nye_in, delta_t_in]
func=fltarr(nfil)
func_fit=fltarr(nfil)
func=mid_contrast_roi
func_int=interpol(func, time, time_int)
res=MPFITFUN('Tofts', time_int, func_int, func_err_int, par, PARINFO=parinfo, YFIT=func_fit,
STATUS=status, QUIET=1, MAXITER=100, FTOL=1e-6)
contrast_fit_roi=interpol(func_fit, time_int, time)
Ktrans_roi(i)=res(0)
nye_roi(i)=res(1)
delta_t_roi(i)=res(2)
stat_roi(i)=status
rkv_roi(i)=correlate(func_int, func_fit)^2.0
kep_roi(i)=Ktrans_roi(i)/nye_roi(i)
endfor

CD, 'F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Kv_parameter'
save, filename='Kv_parameter_pl_kors_hct.sav', Ktrans_roi, kep_roi, nye_roi, rkv_roi, delta_t_roi,
stat_roi,pas
END

```

- **Funksjon for Tofts-integralet**

;;Funksjon for Tofts-integralet benyttet i den ikke-lineære regresjonen i den farmakokinetiske analysen. Jeg har ikke skrevet koden selv.

```
Function Tofts,x,a_par,F
common art
Ktrans=a_par(0)
nye=a_par(1)
delta_t=a_par(2)
kep=Ktrans/nye
arter_n=interpol(arter, x, x-delta_t)
ind=where(arter_n le 0)
if ind(0) ne -1 then arter_n(ind)=0
nel=n_elements(x)
F=fltarr(nel)
F_h=exp(-kep*x(1:*)) * total((x(1:*)-x(0:nel-2))*arter_n(1:*)*exp(kep*x(1:*)), /CUMULATIVE, /DOUBLE)
F_v=exp(-kep*x(0:nel-2)) * total((x(1:*)-x(0:nel-2))*arter_n(0:nel-2)*exp(kep*x(0:nel-2)), /CUMULATIVE, /DOUBLE)
F(1:*)=0.5*(F_h+F_v)
F=F*Ktrans
return, F
END
```

Logistisk regresjon av de deskriptive og farmakokinetiske parameterne

- **Program for den logistiske regresjonen av parameterne i den deskriptive helstruktur- og voxelanalysen**

;;Beregning av persentiler av TAC/AUC_{voxel} . Logistisk regresjon av $TAC_{\text{middel/voxel}}$ og $AUC_{\text{middel/voxel}}$. Holm-Bonferroni prosedyren anvendt på de resulterende p-verdiene. ;;(Normering av $TAC_{\text{middel/voxel}}$ og $AUC_{\text{middel/voxel}}$ med TAC/AUC_{arterie} , metoden er nevnt i kapittel 6)

```
DEVICE, DECOMPOSED = 0
```

```
loadct, 0
```

```
dir='F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\'
files_syk=file_search(dir+'Pasientmateriale, syk\Pasient*')
files_kont=file_search(dir+'Pasientmateriale, kontroll\Pasient*')
files=[files_syk,files_kont]
nfiles=n_elements(files)
```

```
y=intarr(n_elements(files))
y[0:n_elements(files_syk)-1]=1
ind1=where(y eq 0, complement=ind2)
cd,files[0]
restore,'deskriptiv glatt pl kors hct.sav'
```

```

contrast_perc=fltarr(nfiles,n_elements(time_int),99)
AUC_perc=fltarr(nfiles,n_elements(time_int),99)
auc_med=fltarr(nfiles,n_elements(time_int))
contrast_med=fltarr(nfiles,n_elements(time_int))

for i=0, nfiles-1 do begin
cd,files[i]
print, files(i)
restore,'deskriptiv glatt pl kors hct.sav'
if index_2[0] eq -1 then begin
index=index_1
endif else index=[index_1,index_2]

;;normerer
;contrast_int_norm=fltarr(dim,dim,n_elements(time_int))
;auc_int_norm=fltarr(dim,dim,n_elements(time_int))

;for j=0,n_elements(time_int)-1 do contrast_int_norm[:,j]=contrast_int[:,j]/contrast_norm[11]
;for j=0,n_elements(time_int)-1 do auc_int_norm[:,j]=auc_int[:,j]/auc_norm[18];auc_norm[13]
;contrast_int_med_norm=fltarr(n_elements(time_int))
;auc_int_med_norm=fltarr(n_elements(time_int))
;for j=0,n_elements(time_int)-1 do
;contrast_int_med_norm[j]=contrast_int_med[j]/contrast_norm[11]
;for j=0,n_elements(time_int)-1 do auc_int_med_norm[j]=auc_int_med[j]/auc_norm[18]

auc_med[i,:]=auc_int_med[:,j]
contrast_med[i,:]=contrast_int_med[:,j]

for j=0, n_elements(time_int)-1 do begin
dum=contrast_int[:,j]
contrast_perc[i,j,:]=prank(dum[index],indgen(99)+1)
dum=auc_int[:,j]
auc_perc[i,j,:]=prank(dum[index],indgen(99)+1)
endfor

ind_syk=where(y eq 1,complement=ind_kont)
contrast_log_pval=fltarr(n_elements(time_int))
contrast_log_icp=fltarr(n_elements(time_int))
contrast_log_beta=fltarr(n_elements(time_int))
auc_log_pval=fltarr(n_elements(time_int))
auc_log_icp=fltarr(n_elements(time_int))
auc_log_beta=fltarr(n_elements(time_int))
c_log_pval=fltarr(n_elements(time_int),99)
c_log_pval(*)=-1
c_log_icp=fltarr(n_elements(time_int),99)
c_log_beta=fltarr(n_elements(time_int),99)
a_log_pval=fltarr(n_elements(time_int),99)
a_log_pval(*)=-1
a_log_icp=fltarr(n_elements(time_int),99)
a_log_beta=fltarr(n_elements(time_int),99)

;;logistisk regresjon (for alle tidspunkt unntatt t=0)

```

```
for j=1,n_elements(time_int)-1 do begin
data=transpose([contrast_med[ind_syk,j],contrast_med[ind_kont,j]])
dum=logregress(y,data)
contrast_log_icp(j)=dum.beta[0]
ontrast_log_beta(j)=dum.beta[1]
contrast_log_pval(j)=dum.pval[1]

data=transpose([auc_med[ind_syk,j],auc_med[ind_kont,j]])
dum=logregress(y,data)
auc_log_icp(j)=dum.beta[0]
auc_log_beta(j)=dum.beta[1]
auc_log_pval(j)=dum.pval[1]

for i=0, 98 do begin
data=transpose([contrast_perc[ind_syk,j,i],contrast_perc[ind_kont,j,i]])
dum=logregress(y,data)
c_log_icp(j,i)=dum.beta[0]
c_log_beta(j,i)=dum.beta[1]
c_log_pval(j,i)=dum.pval[1]
s=dum.status
if s eq 0 then c_log_pval(j,i)=1

data=transpose([auc_perc[ind_syk,j,i],auc_perc[ind_kont,j,i]])
dum=logregress(y,data)
a_log_icp(j,i)=dum.beta[0]
a_log_beta(j,i)=dum.beta[1]
a_log_pval(j,i)=dum.pval[1]
s=dum.status
if s eq 0 then a_log_pval(j,i)=1
endfor
endfor

;; Holm-Bonferroni over tid-persentil(voxel) matrisene
pval_deskr=fltarr(2,n_elements(time_int)-1,99)
pval_deskr(0,*,*)=c_log_pval(1:n_elements(time_int)-1,*)
pval_deskr(1,*,*)=a_log_pval(1:n_elements(time_int)-1,*)
pval_mod=fltarr(2,(n_elements(time_int)-1),99)
pval_sort=fltarr(2,(n_elements(time_int)-1)*99)
s1=intarr(2,(n_elements(time_int)-1)*99)

for i=0, 1 do begin
arr=pval_deskr(i,*,*)
s1(i,*)=sort(arr)
pval_sort(i,*)=arr(s1(i,*))
endfor

for i=0, 1 do begin
ant=(n_elements(time_int)-1)*99
for k=0,n_elements(pval_sort(i,*))-1 do begin
p=0.05
pny=0.05/ant
if pval_sort(i,k) lt pny then begin
```

```

ant=ant-1
endif else begin
pval_sort(i,k)=1
endelse
endfor
endfor

for i=0, 1 do begin
arr2=pval_sort(i,*)
arr=fltarr(n_elements(arr2))
arr(s1(i,*))=arr2
pval_mod(i,*,*)=arr
endfor

;;Holm-Bonferroni over tid(helstruktur) matrisene
pval_deskr=fltarr(2,n_elements(time_int)-1)
pval_deskr(0,*)=contrast_log_pval(1:(n_elements(time_int)-1))
pval_deskr(1,*)=auc_log_pval(1:(n_elements(time_int)-1))
pval_hel_mod=fltarr(2,n_elements(time_int)-1)
pval_sort=fltarr(2,n_elements(time_int)-1)
s1=intarr(2,n_elements(time_int)-1)

for i=0, 1 do begin
arr=pval_deskr(i,*)
s1(i,*)=sort(arr)
pval_sort(i,*)=arr(s1(i,*))
endfor

for i=0,1 do begin
ant=n_elements(time_int)-1
for k=0,n_elements(pval_sort(i,*))-1 do begin
p=0.05
pny=0.05/ant
if pval_sort(i,k) lt pny then begin
ant=ant-1
endif else begin
pval_sort(i,k)=1
endelse
endfor
endfor

for i=0,1 do begin
arr2=pval_sort(i,*)
arr=fltarr(n_elements(arr2))
arr(s1(i,*))=arr2
pval_hel_mod(i,*)=arr

endfor
end

```

- **Program for den logistiske regresjonen av parameterne i den farmakokinetiske voxelanalysen**

*;;Beregning av persentiler av estimatene for parameterne i den farmakokinetiske voxel-
;;analysen og påfølgende logistisk regresjon. Holm-Bonferroni-prosedyren anvendt på de
;;resulterende p-verdiene.*

DEVICE, DECOMPOSED = 0

loadct, 0

```
dir_syk='F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Pasientmateriale, syk\'
dir_kont='F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Pasientmateriale, kontroll\'
files_syk=file_search(dir_syk+'Pasient*\')
files_kont=file_search(dir_kont+'Pasient*\')
files=[files_syk,files_kont]
antsyk=n_elements(files_syk)
antfiles=n_elements(files)
antkont=n_elements(files_kont)
```

```
Ktrans_perc_s=fltarr(antsyk, 99)
nye_perc_s=fltarr(antsyk, 99)
kep_perc_s=fltarr(antsyk, 99)
delta_perc_s=fltarr(antsyk, 99)
rkvc_perc_s=fltarr(antsyk,99)
Ktrans_perc_k=fltarr(antkont, 99)
nye_perc_k=fltarr(antkont, 99)
kep_perc_k=fltarr(antkont, 99)
delta_perc_k=fltarr(antkont, 99)
rkvc_perc_k=fltarr(antsyk,99)
```

```
y=fltarr(antsyk+antkont)
y[0:antsyk-1]=1
```

```
;finner percentiler
for i=0, antsyk-1 do begin
cd,files_syk[i]
restore,'Kv parametere pl kors hct.sav'
Ktrans_perc_s(i,*)=prank(Ktrans(index),indgen(99)+1)
Nye_perc_s(i,*)=prank(nye(index),indgen(99)+1)
kep_perc_s(i,*)=prank(kep(index),indgen(99)+1)
delta_perc_s(i,*)=prank(delta_t(index), indgen(99)+1)
rkvc_perc_s(i,*)=prank(rkv(index), indgen(99)+1)
endfor
```

```
for i=0, antkont-1 do begin
cd,files_kont[i]
restore, 'Kv parametere pl kors hct.sav'
Ktrans_perc_k(i,*)=prank(Ktrans(index),indgen(99)+1)
Nye_perc_k(i,*)=prank(nye(index),indgen(99)+1)
kep_perc_k(i,*)=prank(kep(index),indgen(99)+1)
delta_perc_k(i,*)=prank(delta_t(index), indgen(99)+1)
```

```

rkv_perc_k(i,*)=prank(rkv(index), indgen(99)+1)
endfor

;logistisk regresjon
log_perc_icp=fltarr(99,4)
log_perc_beta=fltarr(99,4)
log_perc_pval=fltarr(99,4)
log_perc_betastddev=fltarr(99,4)

for i=0,98 do begin
dum=logregress(y,transpose([ktrans_perc_s(*,i),ktrans_perc_k(*,i)]))
log_perc_beta[i,0]=dum.beta[1]
log_perc_icp[i,0]=dum.beta[0]
log_perc_pval[i,0]=dum.pval[1]
covar=dum.comatrix
log_perc_betastddev[i,0]=sqrt(covar[1,1])

dum=logregress(y,transpose([kep_perc_s(*,i),kep_perc_k(*,i)]))
log_perc_beta[i,1]=dum.beta[1]
log_perc_icp[i,1]=dum.beta[0]
log_perc_pval[i,1]=dum.pval[1]
covar=dum.comatrix
log_perc_betastddev[i,1]=sqrt(covar[1,1])

dum=logregress(y,transpose([nye_perc_s(*,i),nye_perc_k(*,i)]))
log_perc_beta[i,2]=dum.beta[1]
log_perc_icp[i,2]=dum.beta[0]
log_perc_pval[i,2]=dum.pval[1]
covar=dum.comatrix
log_perc_betastddev[i,2]=sqrt(covar[1,1])

dum=logregress(y,transpose([delta_perc_s(*,i),delta_perc_k(*,i)]))
log_perc_beta[i,3]=dum.beta[1]
log_perc_icp[i,3]=dum.beta[0]
log_perc_pval[i,3]=dum.pval[1]
covar=dum.comatrix
log_perc_betastddev[i,3]=sqrt(covar[1,1])
wait,0.001
endfor

;Holm-Bonferroni over 396 avhengige nullhypoteser
pval=fltarr(4*99)
pval(0:98)=log_perc_pval(*,0)
pval(99:197)=log_perc_pval(*,1)
pval(198:296)=log_perc_pval(*,2)
pval(297:395)=log_perc_pval(*,3)
pval_sort=fltarr(4*99)
pval_mod=fltarr(4,99)
s1=sort(pval)
pval_sort=pval(s1)
ant=99*4
for j=0, 99*4-1 do begin

```

```
p=0.05
pny=0.05/ant
if pval_sort(j) lt pny then begin
ant=ant-1
endif else begin
pval_sort(j)=1
endelse
endfor
```

```
arr=fltarr(99*4)
arr2=pval_sort
arr(s1)=arr2
```

```
pval_mod(0,*)=arr(0:98)
pval_mod(1,*)=arr(99:197)
pval_mod(2,*)=arr(198:296)
pval_mod(3,*)=arr(297:395)
end
```

-
- **Program for den logistiske regresjonen av parameterne i den farmakokinetiske helstrukturanalysen**

*;;Logistisk regresjon av parameteresimatene i den farmakokinetiske helstrukturanalysen.
;;Holm-Bonferroni-prosedyren anvendt på de resulterende p-verdiene.*

```
DEVICE, DECOMPOSED = 0
loadct, 0
```

```
CD, 'F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Kv_parameter'
restore, 'Kv_parameter_pl_kors_hct.sav'
```

```
num=n_elements(pas)
indeks1=where(pas eq 1)
indeks2=where(pas ne 1)
```

```
;;logistisk regresjon
log_beta=fltarr(4)
log_icp=fltarr(4)
log_pval=fltarr(4)
log_betastddev=fltarr(4)
```

```
y=pas
data=transpose([ktrans_roi(indeks1),ktrans_roi(indeks2)])
dum=logregress(y,data)
log_beta(0)=dum.beta[1]
log_icp(0)=dum.beta[0]
log_pval(0)=dum.pval[1]
covar=dum.comatrix
log_betastddev[0]=sqrt(covar[1,1])
```

```

data=transpose([kep_roi(indeks1),kep_roi(indeks2)])
dum=logregress(y,data)
log_beta(1)=dum.beta[1]
log_icp(1)=dum.beta[0]
log_pval(1)=dum.pval[1]
covar=dum.comatrix
log_betastddev[1]=sqrt(covar[1,1])

data=transpose([nye_roi(indeks1),nye_roi(indeks2)])
dum=logregress(y,data)
log_beta(2)=dum.beta[1]
log_icp(2)=dum.beta[0]
log_pval(2)=dum.pval[1]
covar=dum.comatrix
log_betastddev[2]=sqrt(covar[1,1])

data=transpose([delta_t_roi(indeks1),delta_t_roi(indeks2)])
dum=logregress(y,data)
log_icp(3)=dum.beta[0]
log_beta(3)=dum.beta[1]
log_pval(3)=dum.pval[1]
covar=dum.comatrix
log_betastddev[3]=sqrt(covar[1,1])

;;Holm Bonferroni
nel=n_elements(log_pval)
pval=fltarr(nel)
s=sort(log_pval)
pval(*)=log_pval(s)

ant=nel
for i=0, nel-1 do begin
  pny=0.05/ant
  if pval(i) lt pny then begin
    ant=ant-1
  endif else begin
    pval(i)=1
  endelse
endfor

log_pval(s)=pval(*)

end

```

- **Funksjon for beregning av persentiler**

;;Funksjon for beregning av persentiler. Jeg har ikke skrevet koden selv

```

;function prank,array,p
;+

```

```
; ROUTINE:  prank
; PURPOSE:  compute the value in ARRAY which is at a given
;           percentile ranking within ARRAY.  For example,
;           median_of_array=prank(array,50)
; USAGE:    result=prank(array,percentile)
; INPUT:
; array     an array of values, any type but string or complex
; p         percentile rank (0-100), may be a vector of ranks
; OUTPUT:   result=prank(array,percentile)
;           result=value within array which is at the specified percentile
;           rank
; EXAMPLE:
;           r=10.^(randf(1000,2))*randomn(seed,1000)
;           plot,r,psym=3
;           plot,r,yrange=prank(r,[5,95]),psym=3
;; print a set of percentile rankings within r
;; percentile rank 0 => min
;; percentile rank 50 => median
;; percentile rank 100 => max
;           print,prank(r,[0,5,50,95,100])
; REVISIONS:
; author:   Paul Ricchiazzi          feb95
;           Institute for Computational Earth System Science
;           University of California, Santa Barbara
nn = n_elements(array)
ip = long(float(p)*nn/100.)
ii = sort(array)
return,array(ii(ip))
END
```

- **Funksjon for logistisk regresjon**

;;Funksjon som utfører den logistisk regresjonen. Jeg har ikke skrevet koden selv

```
;;#function logregress
;;Performing logistic regression and returns a structure with regression coefficients,
;;p-values for the regression coefficients, the covariance matrix and the partial log-likelihood;;
;;USAGE:
;;result = logregress(y,data)
;;Result is a structure containing:
;;beta:   the regression coefficients pluss intercept (an array of length n+1)
;;pval:   p-values for the hypothesis that beta = 0 (an array of length n+1)
;;comatrix: The covariance matrix for the regression coefficients (a matrix of size n+1 X n+1)
;;pll:    The partial (maximized) log-likelihood for the regression (scalar)
;;y:      Measurement array of length k, each element is a number between 0 and 1, could be either
;;continuous or a binary value
;;data:    Data on witch the regression is preformed, an n X k matrix with n covariates and k
;;measurements
;;Beta is estimated by maximizing the partial log-likelihood by an iterative procedure.
;;The stopping criteria for the procedure is  $|dllh|^2 < |\beta_i - \beta_{i-1}|/|llh|$ , where  $dllh$  is the
```

```
;;first partial derivative of the partial log-likelihood at iteration i, beta_i is the reg.coef at iteration i
;;and llh is the partial log-likelihood at iteration i.
```

```
;;Example:
```

```
;; ;Creating some artificial data
;; data=10.0*randomu(seed,[3,20])
;; y=round(randomu(seed,20))
;;
;; stat=logregress(y,data)
;; ;printing beta values and p-values
;; print,stat.beta
;; print,stat.pval
;;
;; ;for structure help, type "help, name_of structure, /structure"
;; for example "help, stat, /structure"
```

```
function plogregress, x, beta
e=exp(transpose(X) # beta)
return, e/(1d +e)
end
;Partial log likelihood
function llogregress, X,Y,beta
return,total(Y*(transpose(X) # beta)- alog(1d +exp(transpose(X) # beta)),/double)
end
```

```
;First partial derivative of the loglikelihood (vector of efficient scores)
```

```
function dlogregress,X,Y,beta
pi=exp(transpose(X) # beta)
return, X#(Y-pi/(1d +pi))
end
```

```
;Second partial derivative of the loglikelihood (information matrix)
```

```
function ddlogregress,X,Y,beta
pi=exp(transpose(X) # beta)
n=n_elements(Y)
W=dblarr(n,n)
W[indgen(n),indgen(n)]=pi/(pi+1d )
return,-(X # (W # transpose(X)))
end
```

```
function logregress,Y,data,nointercept=nointercept
if keyword_set(nointercept) then in=0d else in =1d
```

```
dim=size(data,/dimensions)
Y=double(Y)
X=make_array(dim[0]+in,dim[1],value=1d,/double)
X[in:*,*]=data[*,*]
;Newton-Raphson algorithm for partial loglikelihood maximation
for i=0,dim[0]-1 do x[in+i,*]=x[in+i,*]-mean(x[in+i,*])
beta=dblarr(dim[0]+in)
betal=dblarr(dim[0]+in)
dllh=dblarr(dim[0]+in) +1d
i=0 & s=1
```

```

while total(dllh^2,/double)*s gt total(((beta-betal)^2,/double)/abs(llogregress(X,Y,beta)) do begin
betal=beta
dllh=dlogregress(X,Y,beta)
beta=beta+invert(-ddlogregress(X,Y,beta),status,/double)#dllh
s=(++i lt 100)*(status ne 1)
endwhile
if status ne 0 then print, 'A non-invertible matrix was encountered in the '+STRTRIM(string(i),2)+
'th iteration while maximazing the partial loglikelihood, the regression may have failed.'

;;Wald test for the regression coefficients, testing H: b=0 for each beta
p=dblarr(dim[0]+in)
imat=invert(ddlogregress(X,Y,beta))
ind=indgen(dim[0]+in)
;p[ind]=beta[ind]/imat[ind,ind]
p[ind]=abs(beta[ind])/sqrt(abs(imat[ind,ind]))
p=2d *(1d - gauss_pdf(abs(p)))
;p=(chisqr_pdf(p,1))
pi=exp(transpose(X) # beta) ;compute cut off value for 0.5 probability for belonging to one of two
classes
y_hat=pi/(1d +pi)
return,{beta:beta,pval:p,comatrix:-imat,pll:llogregress(X,Y,beta),y_hat:y_hat,Y:Y,status:status eq 0}
end

```

Metoder nevnt i kapittel 6

- **Program for korrigering av pasientbevegelse**

*;;Prosedyre som utfører en korrelasjon mellom to kvadratiske matriser som inkluderer
 ;;lymfeknuten. Tester om prosedyren kan korrigere for pasient-bevegelse i x-y-planet mellom
 ;;prekontrastbildet og postkontrastbildene*

```

DEVICE, DECOMPOSED = 0
loadct

```

```

dir_syk='F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Pasientmateriale, syk\'
dir_kont='F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Pasientmateriale, kontroll\'
files_syk=file_search(dir_syk+'Pasient*\')
files_kont=file_search(dir_kont+'Pasient*\')
files=[files_syk,files_kont]
numfiles=n_elements(files)

```

```

for i=0, numfiles-1 do begin
cd,files[i]
restore,'variable.sav'
restore,'Tumor percentil 1.sav'
window, 1, xsize=512, ysize=512
tvsc1, images(*,*,0)<1200>900
plots,xverts, yverts,/DEVICE, thick=1
stop

```

```

coord=array_indices(intarr(512,512), roi)
xc=coord(0,*)
yc=coord(1,*)
xcm=round(total(xc)/float(n_elements(roi)))
ycm=round(total(yc)/float(n_elements(roi)))
si=size(images)
xs=0.0
ys=0.0

ref_bilde=images(*,*,0)
span=sqrt(n_elements(roi))
ref_bilde=ref_bilde(xcm-span:xcm+span, ycm-span:ycm+span);

for k=1, si(3)-1 do begin
window, 0, xsize=512, ysize=512
tvsc1, images(*,*,k)<1200>900
plots,xverts, yverts,/DEVICE, thick=1
stop

test_bilde=images(*,*,k)
test_bilde=test_bilde(xcm-span:xcm+span, ycm-span:ycm+span)
korr=corr(ref_bilde, test_bilde)
ind_sh=array_indices(korr, where(korr eq max(korr)))
ind_sh=[ind_sh(0,0), ind_sh(1,0)]

for j=0, 1 do begin
if ind_sh(j) gt span then ind_sh(j)=ind_sh(j)-2*span-1
endfor

test_bilde=images(*,*,k)
test_bilde=shift(test_bilde, ind_sh(0), ind_sh(1))
images(*,*,k)=test_bilde(*,*)
xs=xs+ind_sh(0)
ys=ys+ind_sh(1)
print, ind_sh(0)
print, ind_sh(1)
window, 1, xsize=512, ysize=512
tvsc1, images(*,*,k)<1200>900
plots,xverts, yverts,/DEVICE, thick=1
stop
endfor
print, xs, ys
endfor

```

- **Funksjon for korrelasjon**

;;Funksjon som utfører korrelasjon mellom to matriser. Jeg har ikke skrevet koden selv.

; FILE NAME: %M%

```

; DESCRIPTION:
;   Function to do a correlation of two images. The actual
;   coorelation is executed in the Fourier domain after
;   a Fast Fourier transformation of each image. A correlation
;   of the image g with the structuring image h is calculated
;   by the following equation:
;
;       
$$\text{Corr}(g,h) \leq G H^*$$

;
;   where the star means complex conjugate.
;
;   If the image h is smaller than g, it is padded with zeroes.
;
; PARAMETERS:
;   Input:  g - original image
;           h - structuring image which is coorelated with g
;
;   Output: The function returns the correlation of h with
;           respect to g.
;           The routine assumes that g and h are real, hence
;           only the real part of Corr(g,h) is returned. The
;           result is scaled with respect to g
;
; SIDE EFFECTS:
;   If An error occurs, the function returns -1.
;
; SYNTAX:
;   Result = corr(g,h)
;
; SCCS INFO:
;   ID (release.level.branch.sequence) - %I%
;   Date newest applied delta created - %G%
;   Date this file gotten - %H%
;
; AUTHOR:    K.Eilertsen June 1993
;
;=====

FUNCTION corr, g, h
; Make images conform with respect to size
s = SIZE(g)
sx = s(1)
sy = s(2)
hh = FLTARR(sx,sy)
s = SIZE(h)
hx = s(1)
hy = s(2)
IF hx LE sx AND hy LE sy THEN hh(0, 0) = h ELSE RETURN, -1
corr_gh = FLOAT(FFT( FFT(g,-1)*CONJ(FFT(hh,-1)), 1))
corr_gh = corr_gh * MAX(g)/MAX(corr_gh)
RETURN, corr_gh
END

```

- **Program for Students t-test og sjekk av normalitet**

*;; Prosedyre for beregning av p-verdier ved hjelp av Students t-test. Sjekk av normalitet ved
;;hjelp av chi-kvadrat-testen for de to utvalgene de respektive p-verdiene beregnes for. Viser
;;metoden for parameterne i den farmakokinetiske helstruktur-beskrivelsen.*

```
DEVICE, DECOMPOSED = 0
loadct, 0
```

```
CD, 'F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Kv_parameter'
restore, 'Kv_parameter_pl_kors_hct.sav'
```

```
num=n_elements(pas)
indeks1=where(pas eq 1)
indeks2=where(pas ne 1)
```

```
;Students t-test
t_test=fltarr(4,2)
t_test(0,*)=tm_test(ktrans_roi(indeks1), ktrans_roi(indeks2))
t_test(1,*)=tm_test(kep_roi(indeks1), kep_roi(indeks2))
t_test(2,*)=tm_test(nye_roi(indeks1), nye_roi(indeks2))
t_test(3,*)=tm_test(delta_t_roi(indeks1), delta_t_roi(indeks2))
```

```
;Chi-kvadrat-test, normalitet
hist_syk=float(histogram(ktrans_roi(indeks1), nbins=5))
middel_syk=mean(ktrans_roi(indeks1))
stdev_syk=stdev(ktrans_roi(indeks1))
xsyk=min(ktrans_roi(indeks1))+(findgen(5)*(max(ktrans_roi(indeks1))-min(ktrans_roi(indeks1)))/4)
fsyk=exp(-0.5*((xsyk-middel_syk)^2)/(stdev_syk^2))
fsyk=fsyk*total(hist_syk)/total(fsyk)
dum=xsq_test(hist_syk, fsyk)
ktrans_roi_p_chi_syk=dum(1)
```

```
hist_kont=float(histogram(ktrans_roi(indeks2), nbins=5))
middel_kont=mean(ktrans_roi(indeks2))
stdev_kont=stdev(ktrans_roi(indeks2))
xkont=min(ktrans_roi(indeks2))+(findgen(5)*(max(ktrans_roi(indeks2))-min(ktrans_roi(indeks2)))/4)
fkont=exp(-0.5*((xkont-middel_kont)^2)/(stdev_kont^2))
fkont=fkont*total(hist_kont)/total(fkont)
dum=xsq_test(hist_kont, fkont)
ktrans_roi_p_chi_kont=dum(1)
```

```
;dersom ikke krav om normalitet oppfylles endres p-verdien fra t-testen til 1
b=ktrans_roi_p_chi_kont gt 0.05 && ktrans_roi_p_chi_syk gt 0.05
if b eq 0 then t_test(0,*)=1
```

```
hist_syk=float(histogram(kep_roi(indeks1), nbins=5))
middel_syk=mean(kep_roi(indeks1))
stdev_syk=stdev(kep_roi(indeks1))
```

```

xsyk=min(kep_roi(indeks1))+(findgen(5)*(max(kep_roi(indeks1))-min(kep_roi(indeks1)))/4)
fsyk=exp(-0.5*((xsyk-middel_syk)^2)/(stdev_syk^2))
fsyk=fsyk*total(hist_syk)/total(fsyk)
dum=xsq_test(hist_syk, fsyk)
kep_roi_p_chi_syk=dum(1)

hist_kont=float(histogram(kep_roi(indeks2), nbins=5))
middel_kont=mean(kep_roi(indeks2))
stdev_kont=stdev(kep_roi(indeks2))
xkont=min(kep_roi(indeks2))+(findgen(5)*(max(kep_roi(indeks2))-min(kep_roi(indeks2)))/4)
fkont=exp(-0.5*((xkont-middel_kont)^2)/(stdev_kont^2))
fkont=fkont*total(hist_kont)/total(fkont)
dum=xsq_test(hist_kont, fkont)
kep_roi_p_chi_kont=dum(1)

b=kep_roi_p_chi_kont gt 0.05 && kep_roi_p_chi_syk gt 0.05
if b eq 0 then t_test(1,*)=1

hist_syk=float(histogram(nye_roi(indeks1), nbins=5))
middel_syk=mean(nye_roi(indeks1))
stdev_syk=stdev(nye_roi(indeks1))
xsyk=min(nye_roi(indeks1))+(findgen(5)*(max(nye_roi(indeks1))-min(nye_roi(indeks1)))/4)
fsyk=exp(-0.5*((xsyk-middel_syk)^2)/(stdev_syk^2))
fsyk=fsyk*total(hist_syk)/total(fsyk)
dum=xsq_test(hist_syk, fsyk)
nye_roi_p_chi_syk=dum(1)

hist_kont=float(histogram(nye_roi(indeks2), nbins=5))
middel_kont=mean(nye_roi(indeks2))
stdev_kont=stdev(nye_roi(indeks2))
xkont=min(nye_roi(indeks2))+(findgen(5)*(max(nye_roi(indeks2))-min(nye_roi(indeks2)))/4)
fkont=exp(-0.5*((xkont-middel_kont)^2)/(stdev_kont^2))
fkont=fkont*total(hist_kont)/total(fkont)
dum=xsq_test(hist_kont, fkont)
nye_roi_p_chi_kont=dum(1)

b=nye_roi_p_chi_kont gt 0.05 && nye_roi_p_chi_syk gt 0.05
if b eq 0 then t_test(2,*)=1

hist_syk=float(histogram(delta_t_roi(indeks1), nbins=5))
middel_syk=mean(delta_t_roi(indeks1))
stdev_syk=stdev(delta_t_roi(indeks1))
xsyk=min(delta_t_roi(indeks1))+(findgen(5)*(max(delta_t_roi(indeks1))-min(delta_t_roi(indeks1)))/4)
fsyk=exp(-0.5*((xsyk-middel_syk)^2)/(stdev_syk^2))
fsyk=fsyk*total(hist_syk)/total(fsyk)
dum=xsq_test(hist_syk, fsyk)
delta_t_roi_p_chi_syk=dum(1)

hist_kont=float(histogram(delta_t_roi(indeks2), nbins=5))
middel_kont=mean(delta_t_roi(indeks2))
stdev_kont=stdev(delta_t_roi(indeks2))

```

```

xkont=min(delta_t_roi(indeks2))+(findgen(5)*(max(delta_t_roi(indeks2))-
min(delta_t_roi(indeks2)))/4)
fkont=exp(-0.5*((xkont-middel_kont)^2)/(stdev_kont^2))
fkont=fkont*total(hist_kont)/total(fkont)
dum=xsq_test(hist_kont, fkont)
delta_t_roi_p_chi_kont=dum(1)

b=delta_t_roi_p_chi_kont gt 0.05 && delta_t_roi_p_chi_syk gt 0.05
if b eq 0 then t_test(3,*)=1

```

- **Program for ROC-analyse**

*;;Generering av ROC-kurve, beregning av arealet under ROC-kurven og punktet i ROC-
;;kurven som ligger nærmest (0,1). Viser metoden for 1-99-persentilene av estimatene for v_e
;;i den farmakokinetiske voxelanalysen.*

```

DEVICE, DECOMPOSED = 0
loadct, 0

```

```

dir_syk='F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Pasientmateriale, syk\'
dir_kont='F:\Master-oppgave - 28.02.10\Master-oppgave - 31.01.10\Pasientmateriale, kontroll\'
files_syk=file_search(dir_syk+'Pasient*\')
files_kont=file_search(dir_kont+'Pasient*\')
files=[files_syk,files_kont]
antsyk=n_elements(files_syk)
antfiles=n_elements(files)
antkont=n_elements(files_kont)

```

```

nye_perc_s=fltarr(antsyk, 99)
nye_perc_k=fltarr(antkont, 99)

```

```

y=fltarr(antsyk+antkont)
y[0:antsyk-1]=1

```

```

;finner percentiler

```

```

for i=0, antsyk-1 do begin
cd,files_syk[i]
restore,'Kv parametere pl kors hct.sav'
Nye_perc_s(i,*)=prank(nye(index),indgen(99)+1)
endfor

```

```

for i=0, antkont-1 do begin
cd,files_kont[i]
restore,'Kv parametere pl kors hct.sav'
Nye_perc_k(i,*)=prank(nye(index),indgen(99)+1)
endfor

```

```

ind1=where(y eq 1)
ind2=where(y eq 0)

```

```
ns=n_elements(ind1)
nk=n_elements(ind2)

nye_perc_sk=[nye_perc_s,nye_perc_k]
nye_perc=fltarr(99,antfiles)
spes_sens=fltarr(2,antfiles,99)
spes_sens_ny=fltarr(2,antfiles,99)
areal=fltarr(99)
beste_nye=fltarr(99)

for j=0, 98 do begin
nye_p=fltarr(antfiles)
nye_p=nye_perc_sk(*,j) ;finner nye for alle pasienter ved percentil j
nye_p_sort=nye_p(sort(nye_p))
nye_p_s=nye_p(ind1)
nye_p_k=nye_p(ind2)
l_vek=fltarr(antfiles)

;;spesifisitet
indum=where(nye_p_k gt nye_p_sort(i))
if indum(0) ne -1 then begin
s_n=float(n_elements(indum))
endif else begin
s_n=0
endif
f_p_s_n=float(n_elements(files_kont))
spes_sens(0,i,j)=s_n/f_p_s_n

;;sensitivitet
indum=where(nye_p_s lt nye_p_sort(i))
if indum(0) ne -1 then begin
s_p=float(n_elements(indum))
endif else begin
s_p=0
endif
s_p_f_n=float(n_elements(files_syk))
spes_sens(1,i,j)=s_p/s_p_f_n
endfor

x=1-spes_sens(0,*,j)
y=spes_sens(1,*,j)

areal1=total((x(1:*)-x(0:antfiles-2))*y[1:], /DOUBLE)
areal2=total((x(1:*)-x(0:antfiles-2))*y[0:antfiles-2], /DOUBLE)
areal(j)=0.5*(areal1+areal2)
areal(j)=abs(areal(j))

if areal(j) lt 0.5 then begin
x=1-x
y=1-y
areal1=total((x(1:*)-x(0:antfiles-2))*y[1:], /DOUBLE)
```

```
areal2=total((x(1:*)-x(0:antfiles-2))*y[0:antfiles-2], /DOUBLE)
areal(j)=0.5*(areal1+areal2)
areal(j)=abs(areal(j))
endif

;;Pytagoras
for i=0, antfiles-1 do l_vek(i)=sqrt((x(i))^2+(1-y(i))^2)
ind=where(l_vek eq min(l_vek))
beste_nye(j)=nye_p_sort(ind(0))

window, 0, xsize=500, ysize=500
plot, x, y, xtitle='1-spesifisitet', ytitle='sensitivitet', title='ROC-kurve', psym=-4, xrange=[0,1],
yrange=[0,1]
oplot,x(ind),y(ind),psym=6
endfor
end
```

Appendiks B

Tabeller for respektive pasienter og kontroller med data fra den deskriptive analysen. For hver pasient og kontroll for 10 tidspunkt i den interpolerte tidsvektoren er 10-persentilen, medianen (50-persentilen) og 90-persentilen av $TAC_{\text{voxel}}/AUC_{\text{voxel}}$ i voxelanalysen oppgitt, samt $TAC_{\text{middel}}/AUC_{\text{middel}}$ i helstrukturanalysen.

Pasient 1

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	1,88	7,88	2,55	0,00	0,42	1,35	0,37
0,67	9,00	17,04	26,52	17,94	1,75	3,42	6,40	3,61
1,00	21,16	32,08	47,84	33,80	6,82	11,73	18,17	12,04
1,50	26,72	37,08	48,20	37,82	19,05	29,32	43,90	30,41
2,00	23,58	36,38	46,91	36,15	31,93	47,41	67,51	48,69
3,00	10,41	29,70	42,30	27,88	50,96	80,73	108,87	80,47
4,00	6,99	24,25	36,32	22,44	62,90	108,41	143,23	105,63
5,00	1,69	19,31	31,75	16,92	69,13	130,36	174,48	125,34
6,00	0,84	17,40	29,94	10,98	72,21	149,68	203,76	139,29
7,00	-0,70	15,62	28,60	5,03	72,63	164,02	230,10	147,30

Pasient 2

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	7,40	9,92	16,80	11,64	0,69	1,26	2,71	1,53
0,67	20,40	25,12	37,24	27,73	5,37	7,30	11,75	8,22
1,00	31,44	39,36	50,28	40,79	14,87	18,56	27,53	20,37
1,50	34,36	41,84	56,40	44,40	31,19	37,76	52,90	40,85
2,00	36,32	43,25	58,49	46,26	49,67	59,45	81,48	63,90
3,00	34,04	41,73	57,74	44,69	85,34	102,37	138,37	109,59
4,00	30,44	38,68	56,89	41,83	117,48	142,85	196,55	152,85
5,00	28,19	36,37	56,43	39,97	145,88	181,20	250,13	193,42
6,00	28,45	36,52	55,33	40,09	174,69	218,25	308,53	233,44
7,00	28,43	36,57	54,97	40,21	205,16	254,57	360,37	273,59

Pasient 3

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	1,00	4,48	1,01	0,00	0,35	1,06	0,30
0,67	6,44	11,44	17,08	11,62	1,04	2,40	4,16	2,31
1,00	14,44	23,36	30,36	23,25	5,04	8,36	12,02	8,36
1,50	20,96	27,64	35,20	27,97	15,01	22,11	29,02	22,09
2,00	21,32	27,12	35,68	28,10	26,33	34,97	45,66	35,61
3,00	16,52	23,08	32,88	24,46	48,22	59,77	79,26	61,89
4,00	13,20	19,96	30,22	21,16	64,51	81,49	110,06	84,70
5,00	8,80	16,92	28,36	17,86	76,57	100,18	137,89	104,21
6,00	9,60	16,88	27,44	17,70	86,51	117,27	164,14	121,99
7,00	8,96	17,12	27,80	17,54	97,16	134,44	190,13	139,61

Pasient 4

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,48	6,49	19,62	6,35	0,05	0,90	3,50	0,63
0,67	6,94	21,61	37,13	21,92	2,05	5,82	12,11	5,63
1,00	17,89	35,47	55,36	36,23	7,70	15,08	26,10	15,19
1,50	23,14	39,92	58,43	40,47	20,06	34,20	52,74	34,64
2,00	26,47	41,57	58,46	42,90	33,65	54,82	79,89	55,40
3,00	26,15	42,16	59,66	43,01	65,91	95,67	135,90	98,37
4,00	25,46	39,87	56,58	40,71	96,63	135,76	193,07	140,24
5,00	18,96	38,30	57,66	38,41	122,51	175,38	247,78	179,80
6,00	17,84	36,01	54,68	36,33	144,16	211,50	302,15	217,17
7,00	13,73	34,13	55,87	34,25	164,45	244,85	354,58	252,46

Pasient 5

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	3,44	10,88	3,25	0,00	0,44	3,89	0,39
0,67	3,80	21,32	30,16	19,51	0,76	4,55	11,85	4,16
1,00	7,44	30,40	39,68	27,90	3,56	12,81	24,60	12,25
1,50	13,68	30,36	45,68	30,47	9,77	28,84	46,48	27,94
2,00	14,01	30,06	42,14	29,38	17,77	43,79	66,13	42,57

3,00	4,07	30,69	48,20	29,13	32,04	73,81	111,15	72,02
4,00	6,28	30,00	40,44	26,47	38,06	104,79	151,74	99,82
5,00	6,42	26,43	40,56	23,91	43,26	136,59	182,18	124,96
6,00	4,88	23,89	39,41	21,90	53,47	164,88	210,92	147,87
7,00	-0,16	22,11	39,57	19,89	67,96	185,75	237,80	168,77

Pasient 6

	TAC (HU*min)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	9,48	21,36	7,41	0,56	2,46	4,77	2,10
0,67	2,64	26,88	39,24	24,47	2,57	9,00	14,20	7,89
1,00	5,72	27,24	37,24	25,19	4,49	18,84	26,96	16,50
1,50	6,96	29,28	40,20	26,52	8,22	33,14	45,56	29,67
2,00	3,51	24,03	41,08	22,91	14,09	44,91	64,05	41,24
3,00	6,35	23,83	39,25	23,37	18,84	69,29	103,27	64,95
4,00	7,28	21,40	34,87	20,44	25,63	92,10	138,38	86,85
5,00	6,87	19,13	32,89	18,67	36,35	112,57	169,34	106,02
6,00	9,09	18,61	33,09	19,23	47,27	131,36	199,22	124,97
7,00	6,36	18,55	36,45	19,80	60,07	150,21	230,22	144,49

Pasient 7

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	11,64	35,87	13,14	0,12	1,40	6,06	1,16
0,67	12,64	30,80	55,16	32,02	2,67	7,01	19,48	7,90
1,00	18,72	40,20	59,68	40,27	8,69	17,33	37,25	19,06
1,50	9,80	25,20	52,48	27,70	18,55	34,29	66,28	37,40
2,00	14,53	30,66	52,22	33,04	27,27	48,03	91,89	52,92
3,00	18,97	37,47	56,82	39,47	49,45	83,36	145,79	90,23
4,00	12,32	31,59	48,69	33,27	65,89	117,16	197,06	126,60
5,00	7,23	27,63	45,02	28,32	76,13	147,54	242,04	156,88
6,00	8,74	28,42	48,70	29,58	86,10	176,47	287,06	185,82
7,00	3,62	29,64	53,22	30,83	96,86	203,99	334,34	216,03

Pasient 8

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,78	1,92	4,37	2,25	0,08	0,47	1,04	0,47
0,67	11,49	16,76	24,79	18,50	2,54	3,67	5,55	3,93
1,00	22,58	30,65	38,81	31,83	8,20	11,64	16,08	12,33
1,50	27,38	38,21	48,38	40,48	21,74	29,39	38,21	31,09
2,00	25,96	34,87	47,38	37,34	36,81	48,65	62,49	51,75
3,00	23,42	34,66	51,95	36,67	63,88	83,54	110,79	88,79
4,00	18,08	28,86	45,88	30,75	84,90	115,82	159,27	122,51
5,00	11,57	23,59	39,87	24,96	98,29	142,34	199,41	150,31
6,00	12,47	26,19	44,21	26,93	113,24	167,91	243,05	176,26
7,00	12,20	28,96	48,39	28,89	123,52	194,95	289,51	204,17

Pasient 9

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	2,84	5,76	2,52	0,00	0,45	1,19	0,42
0,67	16,12	27,56	36,12	26,55	3,48	5,76	7,42	5,44
1,00	25,92	42,24	50,24	39,50	11,38	18,03	21,75	17,00
1,50	26,16	38,44	44,12	36,62	23,89	37,37	44,03	35,18
2,00	24,64	34,20	43,16	33,64	37,21	55,66	66,36	53,13
3,00	18,64	32,04	41,52	30,21	59,95	88,93	107,87	85,06
4,00	16,56	29,58	40,18	27,97	78,64	120,15	148,14	114,15
5,00	13,48	27,00	40,80	25,73	94,85	148,90	187,83	141,00
6,00	16,70	27,02	39,82	26,39	111,54	176,41	224,42	167,06
7,00	19,04	27,32	38,80	27,04	129,00	203,16	262,94	193,78

Pasient 10

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	7,96	27,99	9,24	0,00	1,27	5,50	1,57
0,67	2,89	20,61	33,72	18,77	0,36	6,18	15,80	6,23
1,00	14,20	33,22	47,81	31,44	2,68	15,32	29,49	14,62
1,50	4,04	20,49	28,28	15,99	10,54	30,34	48,05	28,32
2,00	16,72	28,06	46,72	29,32	16,75	43,34	68,32	41,34

3,00	9,52	25,37	46,79	25,63	29,15	69,13	114,66	68,80
4,00	8,60	23,48	45,94	23,99	40,56	91,87	160,94	93,61
5,00	7,93	21,71	44,82	22,36	47,26	113,40	205,69	116,78
6,00	5,06	21,11	46,58	21,88	54,39	133,40	251,44	138,90
7,00	3,30	20,60	48,28	21,41	58,80	153,64	298,66	160,55

Pasient 11

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	1,13	7,56	31,03	11,51	0,25	1,18	4,56	1,54
0,67	3,29	13,08	30,23	15,49	1,56	3,49	13,39	5,06
1,00	20,66	32,58	55,88	35,83	8,15	12,72	29,61	15,28
1,50	47,92	67,07	93,21	70,45	24,64	34,18	67,38	37,88
2,00	50,15	65,74	98,80	69,45	49,44	65,86	113,17	71,98
3,00	40,92	48,35	79,48	54,33	93,52	122,51	199,82	133,78
4,00	40,13	47,21	71,29	50,98	133,16	168,91	274,51	186,44
5,00	32,39	45,08	64,60	47,48	176,51	215,16	339,80	235,73
6,00	18,86	31,84	55,18	34,91	217,66	253,58	396,75	276,92
7,00	2,35	18,88	44,23	22,34	231,27	276,88	446,84	305,55

Pasient 12

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	1,52	6,00	1,43	0,00	0,27	1,38	0,27
0,67	2,68	9,16	17,96	9,84	0,56	2,38	4,92	2,32
1,00	12,36	21,52	30,88	21,99	3,28	7,29	12,57	7,40
1,50	17,24	30,04	40,52	29,47	10,73	19,43	28,51	19,42
2,00	20,36	32,40	44,44	32,61	20,56	35,05	48,48	34,78
3,00	21,72	33,32	49,04	33,55	42,61	67,96	93,12	67,86
4,00	21,98	33,24	49,70	33,72	64,75	101,48	141,18	101,50
5,00	21,04	33,28	50,32	33,89	87,37	135,26	190,29	135,30
6,00	22,18	34,26	51,08	34,86	109,82	168,43	239,76	169,68
7,00	23,04	34,76	52,24	35,84	134,79	202,32	291,83	205,03

Pasient 13

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	0,84	7,48	1,59	0,00	0,33	1,83	0,45
0,67	7,72	15,96	22,76	15,85	1,30	3,10	6,72	3,30
1,00	17,40	24,00	30,44	24,23	5,57	9,90	15,37	10,05
1,50	20,20	27,20	33,84	27,35	16,26	24,51	32,98	24,61
2,00	17,24	25,36	32,16	25,09	26,28	37,69	48,78	37,75
3,00	10,52	20,00	27,44	19,46	42,13	60,39	77,85	60,02
4,00	12,26	21,64	30,48	21,18	55,37	81,21	105,10	80,34
5,00	11,44	23,84	35,00	22,91	68,62	103,37	135,88	102,39
6,00	9,28	17,88	26,46	16,29	81,31	123,64	165,48	121,99
7,00	0,00	12,80	22,64	9,66	88,88	139,10	187,41	134,96

Pasient 14

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	7,04	15,00	6,87	0,02	1,11	3,33	0,91
0,67	0,72	12,44	22,64	12,20	1,06	4,73	9,27	4,32
1,00	6,88	20,08	33,52	20,26	3,47	10,04	18,05	9,72
1,50	7,56	22,52	34,56	21,99	8,91	20,57	33,33	20,10
2,00	8,80	23,47	38,11	23,20	14,49	32,82	49,99	31,80
3,00	13,02	25,64	40,08	25,87	27,00	58,05	87,64	56,63
4,00	12,53	24,44	38,25	24,95	40,88	83,22	125,79	82,04
5,00	11,74	23,32	38,11	24,08	53,96	107,73	162,85	106,54
6,00	11,10	23,10	37,07	23,39	66,20	131,38	199,31	130,28
7,00	7,66	22,71	37,73	22,71	77,46	155,23	236,37	153,33

Pasient 15

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	1,76	6,00	1,86	0,00	0,46	1,29	0,35
0,67	12,20	21,16	27,36	21,23	1,96	3,96	6,02	3,89
1,00	19,96	37,48	48,68	37,64	8,50	14,09	17,85	13,83
1,50	21,88	44,32	62,44	43,37	20,04	37,26	45,94	35,67
2,00	20,68	38,56	61,08	40,71	30,44	58,58	76,35	56,77

3,00	1,28	28,56	62,76	27,93	54,87	89,16	140,91	91,09
4,00	1,66	24,90	66,38	25,89	69,68	113,12	210,33	118,00
5,00	0,00	21,16	69,96	23,85	71,35	137,25	276,58	142,87
6,00	3,30	19,70	67,24	24,09	71,68	158,22	339,02	166,84
7,00	0,00	19,20	63,96	24,32	77,33	179,12	402,56	191,04

Pasient 16

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	6,60	10,04	13,56	9,93	0,63	1,09	1,78	0,99
0,67	14,48	20,36	24,80	20,13	4,31	6,26	8,00	6,08
1,00	22,36	28,68	32,28	28,19	10,66	14,50	17,56	14,19
1,50	20,52	24,00	27,24	23,87	20,98	26,91	31,41	26,59
2,00	18,48	20,73	23,40	20,80	30,75	37,85	43,66	37,55
3,00	14,67	17,57	21,13	17,26	49,29	56,90	64,79	56,55
4,00	11,43	14,24	17,36	13,92	64,00	72,61	82,76	72,14
5,00	9,10	11,95	15,22	11,71	74,54	85,52	97,72	84,57
6,00	9,33	11,93	15,40	11,80	84,33	97,52	112,48	96,33
7,00	8,73	11,95	16,03	11,88	94,55	109,67	127,57	108,17

Pasient 17

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	0,84	4,68	0,61	0,00	0,21	0,97	0,06
0,67	0,00	8,52	12,00	6,54	0,43	1,68	3,29	1,27
1,00	6,32	16,84	21,32	15,84	1,73	5,88	8,22	5,05
1,50	7,40	22,68	26,28	20,54	5,61	16,64	20,38	14,82
2,00	7,63	24,05	26,95	21,50	8,74	28,38	33,04	25,24
3,00	8,83	26,16	29,72	23,28	17,87	54,03	61,18	47,93
4,00	6,93	24,80	29,46	21,51	27,93	79,73	90,04	70,33
5,00	4,85	23,51	29,25	19,75	33,51	103,89	119,28	90,96
6,00	3,06	21,83	27,67	18,00	37,63	126,41	147,18	109,83
7,00	1,41	20,15	27,22	16,25	41,52	147,56	173,77	126,96

Pasient 18

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	1,56	9,28	16,68	9,35	0,29	0,96	2,06	0,82
0,67	7,20	24,28	34,36	22,96	2,30	6,78	10,29	6,46
1,00	16,76	34,28	51,20	34,79	6,98	16,58	24,51	16,33
1,50	20,84	40,44	52,00	38,14	17,35	34,90	48,40	34,58
2,00	24,52	35,32	46,28	36,75	28,74	53,61	71,27	53,12
3,00	23,28	33,92	47,68	35,08	55,70	87,33	116,01	89,04
4,00	24,02	30,38	45,80	32,93	82,15	120,09	159,69	123,05
5,00	21,28	28,88	44,32	30,78	106,14	150,60	205,08	154,90
6,00	19,62	26,98	43,52	28,92	130,21	177,81	245,18	184,75
7,00	16,32	25,16	45,12	27,07	147,95	205,48	282,51	212,75

Pasient 19

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	6,16	11,28	17,56	11,58	0,65	1,69	2,94	1,58
0,67	17,60	24,36	32,56	25,00	4,98	7,69	10,88	7,81
1,00	23,80	29,64	37,68	30,42	12,30	17,33	23,17	17,63
1,50	29,36	35,56	41,52	35,82	25,79	33,21	41,21	33,68
2,00	26,59	31,81	39,98	32,89	40,38	49,26	60,82	50,38
3,00	27,71	33,49	40,37	34,10	68,37	82,30	101,08	84,00
4,00	27,17	33,47	40,64	33,80	96,91	115,96	140,20	117,94
5,00	25,62	32,50	42,51	33,20	124,55	149,34	179,56	151,56
6,00	23,69	30,22	39,93	31,11	149,42	180,96	218,25	183,71
7,00	21,50	27,97	37,94	29,01	172,03	210,32	256,33	213,77

Pasient 20

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,54	3,45	10,11	3,60	0,07	0,78	2,48	0,71
0,67	7,88	16,25	32,13	17,94	2,17	5,00	10,19	5,20
1,00	2,88	14,09	33,83	15,90	5,83	11,17	21,60	11,99
1,50	6,23	23,42	36,08	22,99	11,78	21,65	40,06	23,42
2,00	17,94	28,07	41,82	29,47	20,48	36,16	58,72	37,96

3,00	11,70	25,46	38,62	26,47	38,16	63,52	94,74	65,87
4,00	20,63	31,46	43,90	32,62	56,57	91,75	135,07	95,42
5,00	25,51	37,05	51,77	38,59	80,86	126,33	182,72	131,10
6,00	22,59	33,36	45,79	34,16	109,18	160,65	227,74	167,47
7,00	15,03	27,89	45,89	29,73	134,87	193,06	264,87	199,42

Pasient 21

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	2,04	9,00	25,08	11,91	0,25	1,70	5,27	2,05
0,67	4,96	15,76	28,32	16,87	1,94	5,51	13,01	6,40
1,00	3,52	16,92	29,28	16,95	4,92	10,80	22,14	11,91
1,50	8,32	17,72	31,72	18,60	9,94	18,91	34,65	20,40
2,00	8,83	18,56	33,24	19,87	15,73	28,16	51,48	30,59
3,00	5,20	15,42	32,11	17,17	22,68	44,78	81,06	48,56
4,00	6,37	15,85	34,01	17,76	30,31	60,17	113,11	66,02
5,00	4,56	15,91	36,09	17,22	36,77	76,27	148,25	83,89
6,00	1,96	15,11	39,55	14,38	42,76	90,18	185,10	99,69
7,00	-0,54	14,88	42,79	11,55	43,75	104,92	224,59	112,66

Pasient 22

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	2,32	8,68	3,21	0,00	0,23	1,60	0,40
0,67	11,60	16,24	28,92	18,37	2,10	3,29	8,41	3,99
1,00	25,32	30,60	44,76	32,94	8,99	11,18	20,34	12,62
1,50	16,44	40,72	48,08	36,28	25,08	29,29	43,19	31,53
2,00	33,20	37,60	47,24	39,51	42,64	48,81	63,79	51,02
3,00	34,92	42,84	59,20	45,38	77,71	88,00	116,08	93,47
4,00	29,30	36,18	51,48	39,02	110,63	127,07	171,43	135,67
5,00	23,36	29,60	43,60	32,65	137,32	160,09	217,75	171,50
6,00	21,98	28,34	43,36	31,38	160,26	189,21	261,53	203,52
7,00	20,48	27,08	43,96	30,11	181,90	217,72	305,77	234,27

Kontroll 1

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	15,45	32,89	11,28	0,00	2,30	5,87	1,47
0,67	4,33	35,78	60,22	29,74	0,99	11,16	22,06	8,82
1,00	12,00	48,00	72,11	43,90	12,85	26,69	41,87	23,78
1,50	26,11	46,89	70,11	50,07	22,07	49,04	75,51	44,76
2,00	25,11	42,33	61,11	42,66	42,00	72,38	94,14	67,94
3,00	5,17	34,42	58,61	32,03	58,74	113,58	151,74	104,24
4,00	1,72	28,89	54,08	25,58	60,58	146,69	210,96	133,05
5,00	0,00	25,33	50,03	20,86	60,81	175,50	264,60	155,84
6,00	0,00	22,61	46,11	17,87	60,81	196,51	310,31	175,20
7,00	0,00	20,17	44,19	14,88	60,81	220,72	351,01	191,58

Kontroll 2

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	4,56	13,78	34,99	18,78	1,28	3,22	6,97	3,53
0,67	4,11	26,89	58,55	32,25	3,77	9,96	20,34	12,09
1,00	2,44	32,33	73,67	38,85	7,71	20,50	43,15	24,58
1,50	0,00	33,11	79,11	40,41	11,89	37,75	82,02	43,07
2,00	0,00	36,30	84,26	38,01	14,38	55,22	124,71	62,63
3,00	1,94	36,26	91,46	36,15	17,09	89,87	216,23	98,93
4,00	3,00	37,67	86,48	38,99	21,99	129,92	306,85	136,50
5,00	0,00	37,22	84,46	38,71	35,40	167,22	379,06	176,39
6,00	0,00	34,22	84,59	32,19	39,63	201,09	469,56	211,84
7,00	0,00	31,00	88,76	25,67	40,02	233,92	553,38	240,76

Kontroll 3

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	4,56	17,66	42,88	21,83	1,64	3,49	6,99	3,81
0,67	29,66	47,89	71,33	51,55	7,51	13,87	23,62	14,81
1,00	3,78	65,33	88,33	60,79	21,87	31,21	46,37	34,09
1,50	33,11	61,56	86,67	64,15	38,63	63,49	82,62	64,32
2,00	21,95	58,11	93,39	57,50	48,10	93,24	120,73	94,53

3,00	4,28	56,20	89,80	46,98	66,71	148,35	207,52	146,14
4,00	1,94	52,78	85,68	44,02	72,37	204,44	294,58	191,64
5,00	0,00	52,12	84,04	40,23	93,87	256,58	378,81	234,11
6,00	0,00	44,81	77,72	32,33	97,79	299,08	453,96	270,39
7,00	-1,86	35,35	79,57	24,43	106,85	335,47	519,50	298,77

Kontroll 4

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	3,89	27,22	8,09	0,00	0,59	5,93	1,42
0,67	0,00	8,33	44,78	15,28	0,00	2,24	18,43	5,02
1,00	5,78	19,44	49,00	23,95	0,92	7,11	34,82	11,56
1,50	5,89	20,56	65,33	27,87	5,02	16,85	64,87	24,88
2,00	5,07	22,80	76,57	31,21	7,41	27,78	100,44	40,06
3,00	14,26	28,02	70,52	36,08	19,61	53,53	172,12	74,28
4,00	16,98	30,53	56,87	34,04	35,25	82,73	235,82	109,34
5,00	17,60	30,64	49,16	31,51	51,91	113,11	287,09	142,31
6,00	11,04	25,97	51,99	26,56	70,69	143,56	340,69	171,34
7,00	-0,41	21,19	59,95	21,61	79,96	168,09	389,09	195,43

Kontroll 5

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	3,20	26,29	6,46	0,00	0,78	7,27	1,15
0,67	0,00	13,91	41,58	17,88	0,00	3,57	17,35	4,55
1,00	1,11	27,64	80,22	35,35	0,24	11,26	34,57	13,47
1,50	2,40	36,47	116,29	49,43	3,40	28,75	81,72	36,07
2,00	5,22	37,76	135,16	55,29	8,29	46,01	145,35	61,93
3,00	21,09	48,44	123,01	61,95	23,88	90,35	271,04	120,70
4,00	13,91	45,89	113,17	58,41	39,61	138,00	389,13	180,88
5,00	12,00	44,75	102,20	54,86	50,39	193,32	496,62	237,51
6,00	11,98	43,08	95,50	51,15	56,71	238,67	600,12	290,52
7,00	9,75	40,58	96,79	47,43	72,58	276,77	698,80	339,80

Kontroll 6

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	4,68	44,07	10,01	0,00	1,07	8,60	2,16
0,67	1,80	25,55	58,62	29,55	0,16	6,17	25,12	8,24
1,00	17,73	44,11	68,87	45,39	2,77	17,28	45,14	20,79
1,50	16,24	50,11	77,04	50,95	12,56	42,68	82,82	46,22
2,00	15,54	48,44	78,70	52,68	18,03	67,69	122,03	71,40
3,00	15,48	42,66	67,65	45,49	35,79	114,12	188,81	120,45
4,00	8,78	39,93	62,63	40,91	50,07	154,89	256,55	163,65
5,00	0,66	35,86	65,81	36,33	58,48	190,02	315,75	202,27
6,00	3,97	30,65	65,59	31,71	74,54	223,70	373,05	236,29
7,00	0,00	22,64	58,83	27,08	82,72	254,30	408,49	265,69

Kontroll 7

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	4,98	11,20	4,58	0,00	1,23	3,14	0,97
0,67	0,00	5,60	15,22	1,88	0,34	2,56	4,90	1,51
1,00	3,11	24,18	35,51	20,85	2,24	7,77	13,44	5,27
1,50	15,11	30,05	38,91	30,04	8,19	20,76	28,50	17,84
2,00	6,69	19,06	29,93	21,98	14,34	33,64	43,82	29,62
3,00	0,45	16,75	40,57	18,79	26,94	49,28	72,05	50,05
4,00	2,85	15,25	44,46	12,14	30,99	67,02	106,13	65,52
5,00	0,00	13,10	48,18	5,62	38,32	83,88	143,95	74,34
6,00	0,00	9,11	40,12	2,76	39,29	96,43	184,67	78,53
7,00	-0,17	0,00	32,06	-0,10	39,29	101,90	222,18	79,87

Kontroll 8

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	19,65	29,91	17,50	0,00	3,32	5,49	2,80
0,67	4,54	40,80	48,82	35,80	1,30	12,97	18,77	11,57
1,00	15,07	52,13	65,54	49,02	4,58	28,73	38,46	26,11
1,50	23,46	62,15	75,29	59,13	15,88	56,39	71,29	52,29
2,00	10,30	56,21	67,94	51,17	23,09	83,85	107,27	79,62

3,00	37,00	55,04	67,29	56,99	45,43	137,84	170,93	133,87
4,00	25,35	49,56	61,45	50,79	74,09	191,71	236,52	187,76
5,00	18,75	45,01	56,74	44,72	92,55	235,92	295,66	235,46
6,00	11,76	44,01	57,71	42,52	107,55	282,57	351,58	279,08
7,00	6,03	44,27	61,19	40,33	119,00	329,32	405,56	320,51

Kontroll 9

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	4,89	11,89	5,58	0,10	0,58	2,92	0,57
0,67	0,00	10,56	20,56	10,08	0,31	3,01	8,18	3,13
1,00	0,67	14,78	25,22	14,32	1,26	7,46	12,79	5,56
1,50	0,00	22,44	42,11	21,39	1,50	17,62	28,05	14,62
2,00	0,00	19,65	50,98	22,98	1,76	28,47	49,77	25,36
3,00	0,00	22,08	49,69	24,41	1,76	49,61	100,32	49,35
4,00	0,00	22,09	46,18	22,34	1,76	72,47	147,06	72,73
5,00	0,00	22,31	44,73	20,90	1,76	92,01	188,08	94,09
6,00	0,00	23,32	48,95	22,58	1,76	117,05	231,80	115,83
7,00	0,00	23,32	56,05	24,27	1,76	141,64	286,02	139,26

Kontroll 10

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	12,69	45,13	6,54	0,18	2,28	5,73	0,91
0,67	4,42	22,18	54,44	22,63	0,88	8,24	21,46	5,88
1,00	14,09	35,11	61,29	37,65	5,86	16,44	36,99	16,04
1,50	18,18	42,49	70,38	42,73	14,38	36,07	72,19	36,54
2,00	9,71	40,78	78,16	42,95	28,26	59,50	107,69	58,61
3,00	0,00	42,72	87,55	35,88	45,11	91,65	182,87	97,92
4,00	0,00	38,83	87,37	36,03	57,52	120,19	266,31	133,88
5,00	0,00	37,46	87,60	36,12	69,25	155,32	358,26	169,98
6,00	0,00	36,07	89,81	34,35	70,34	195,42	441,24	205,22
7,00	-0,22	32,31	92,78	32,57	73,04	228,63	539,57	238,67

Kontroll 11

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	3,28	15,00	1,64	0,00	1,02	2,67	0,59
0,67	2,11	14,04	28,44	13,47	0,80	3,96	8,41	2,97
1,00	4,38	18,81	29,96	18,41	2,08	9,41	16,66	8,04
1,50	7,78	23,47	36,57	23,17	7,33	20,25	31,16	18,22
2,00	9,77	25,59	35,72	25,00	14,05	31,30	47,00	30,80
3,00	5,53	22,40	36,67	22,24	24,34	57,06	81,29	54,16
4,00	5,30	23,55	33,94	21,01	32,64	81,67	112,37	75,78
5,00	3,01	21,02	33,05	18,99	39,65	106,11	139,02	96,04
6,00	3,12	17,20	28,34	15,51	45,99	128,97	168,44	113,29
7,00	-4,17	14,03	31,14	12,03	46,72	143,20	191,22	127,06

Kontroll 12

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,09	4,25	10,49	3,11	0,21	0,91	1,99	0,54
0,67	0,00	5,91	13,91	1,88	1,63	3,08	4,22	1,79
1,00	5,34	18,11	24,86	14,20	2,25	7,36	10,24	4,83
1,50	13,42	22,47	30,31	22,45	11,62	17,47	21,43	14,87
2,00	17,18	25,15	32,30	25,12	23,06	29,34	35,63	27,37
3,00	0,92	25,30	34,27	20,74	33,78	53,64	65,53	50,19
4,00	10,59	27,68	36,57	24,21	39,90	80,82	99,57	72,66
5,00	14,03	28,15	40,21	27,54	53,47	109,67	136,88	98,59
6,00	13,84	27,79	38,41	26,80	71,37	137,87	173,82	125,75
7,00	6,46	30,67	40,96	26,06	83,84	167,02	208,63	152,18

Kontroll 13

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	0,00	11,11	21,22	9,84	0,30	2,56	5,16	2,13
0,67	0,00	13,56	38,44	15,27	0,59	7,30	14,82	7,10
1,00	8,78	30,11	54,00	31,70	3,69	16,68	30,49	16,34
1,50	6,89	32,67	59,78	34,67	12,31	34,15	57,80	34,84
2,00	20,50	37,89	60,52	39,74	21,02	53,29	87,67	54,31

3,00	19,06	42,39	72,42	45,38	42,18	92,34	149,63	97,84
4,00	14,21	38,41	66,50	39,37	57,98	133,01	215,29	140,21
5,00	6,53	33,39	66,88	33,59	65,68	166,20	282,52	176,60
6,00	4,07	29,87	67,56	28,94	79,97	196,15	346,37	207,86
7,00	0,00	26,80	63,29	24,29	83,91	224,10	404,17	234,48

Kontroll 14

	TAC (HU)				AUC (HU*min)			
	Voxel			Helstruk.	Voxel			Helstruk.
Tid (min)	10	Median	90		10	Median	90	
0,33	1,67	12,13	63,73	22,77	0,18	2,62	15,83	5,36
0,67	13,58	27,02	45,42	29,94	3,36	9,28	34,38	14,41
1,00	26,09	38,11	54,40	40,21	11,56	20,93	46,64	26,25
1,50	12,29	32,36	45,80	31,08	26,31	42,76	67,40	45,07
2,00	17,83	38,73	52,92	37,08	41,81	59,91	83,01	61,81
3,00	0,11	26,90	44,19	23,37	62,56	90,92	120,03	91,90
4,00	0,86	25,96	47,68	18,71	69,52	114,77	161,35	112,94
5,00	0,00	19,99	49,11	14,18	71,93	135,57	209,25	129,33
6,00	0,00	18,67	52,65	13,49	73,66	152,81	253,45	143,17
7,00	-0,32	15,45	46,09	12,80	75,88	177,73	295,58	156,32

Appendiks C

Eksplisitt hematokrit, hct, for hver pasient og kontroll gitt som fraksjon av blodvolumet. Nederst i tabellen vises det beregnede gjennomsnittet over henholdsvis pasientene og kontrollene.

	Pasient	Kontroll
1	0,43	0,38
2	0,45	0,39
3	0,41	0,39
4	0,44	0,43
5	0,42	0,38
6	0,39	0,40
7	0,45	0,40
8	0,41	0,46
9	0,37	0,29
10	0,44	0,45
11	0,44	0,47
12	0,37	0,36
13	0,29	0,48
14	0,39	0,35
15	0,54	-
16	0,45	-
17	0,47	-
18	0,43	-
19	0,39	-
20	0,40	-
21	0,45	-
22	0,40	-
Gjennomsnitt	0,42	0,40

Appendiks D

For r^2 og hver av de farmakokinetiske parameterne K^{trans} , v_e , k_{ep} og T_0 finnes en tabell med 10-persentilen, medianen (50-persentilen) og 90-persentilen av verdiene i voxelanalysen for hver pasient og kontroll. Verdien i helstrukturanalysen er også oppgitt.

Korrelasjonskoeffisient r^2

	Voxel			Helstruktur
Pasient	10-persentil	Median	90-persentil	
1	0,730	0,960	0,989	0,966
2	0,942	0,972	0,988	0,976
3	0,757	0,931	0,979	0,985
4	0,659	0,850	0,938	0,986
5	0,597	0,887	0,971	0,979
6	0,175	0,834	0,949	0,931
7	0,512	0,752	0,909	0,878
8	0,818	0,921	0,968	0,958
9	0,741	0,871	0,942	0,854
10	0,433	0,868	0,957	0,838
11	0,781	0,836	0,922	0,832
12	0,873	0,959	0,985	0,964
13	0,589	0,812	0,912	0,867
14	0,564	0,844	0,945	0,992
15	0,616	0,900	0,980	0,877
16	0,921	0,969	0,987	0,985
17	0,740	0,983	0,994	0,997
18	0,630	0,911	0,963	0,928
19	0,886	0,947	0,982	0,969
20	0,485	0,791	0,930	0,886
21	0,367	0,679	0,840	0,887
22	0,859	0,964	0,987	0,977
Kontroll				
1	0,442	0,888	0,975	0,959
2	0,342	0,868	0,971	0,906
3	0,199	0,874	0,972	0,969
4	0,566	0,878	0,970	0,938
5	0,503	0,911	0,972	0,995
6	0,520	0,802	0,953	0,987
7	0,378	0,667	0,901	0,811
8	0,442	0,812	0,942	0,974
9	0,172	0,813	0,941	0,905
10	0,520	0,765	0,945	0,978

11	0,380	0,599	0,859	0,942
12	0,398	0,865	0,967	0,902
13	0,596	0,851	0,972	0,952
14	0,040	0,745	0,938	0,879

Overføringskonstant K^{trans} (min^{-1})

	Voxel			Helstruktur
Pasient	10-persentil	Median	90-persentil	
1	0,131	0,195	0,365	0,232
2	0,116	0,140	0,173	0,140
3	0,173	0,337	0,499	0,299
4	0,102	0,151	0,281	0,140
5	0,048	0,136	0,289	0,152
6	0,025	0,243	0,459	0,183
7	0,110	0,253	0,777	0,189
8	0,165	0,274	0,398	0,286
9	0,168	0,289	0,399	0,256
10	0,112	0,242	0,377	0,192
11	0,180	0,305	0,418	0,259
12	0,063	0,125	0,186	0,110
13	0,152	0,226	0,376	0,248
14	0,072	0,134	0,215	0,121
15	0,062	0,215	0,387	0,195
16	0,132	0,205	0,247	0,196
17	0,059	0,134	0,163	0,126
18	0,095	0,172	0,280	0,163
19	0,108	0,140	0,179	0,137
20	0,056	0,104	0,198	0,103
21	0,035	0,075	0,152	0,070
22	0,194	0,233	0,272	0,216
Kontroll				
1	0,178	0,250	0,447	0,269
2	0,057	0,156	0,393	0,160
3	0,058	0,207	0,345	0,220
4	0,062	0,112	0,506	0,170
5	0,079	0,148	0,638	0,217
6	0,097	0,274	0,526	0,273
7	0,152	0,388	1,128	0,530
8	0,128	0,219	0,275	0,205
9	0,020	0,121	0,245	0,126
10	0,186	0,398	1,027	0,278
11	0,077	0,164	0,324	0,132

12	0,051	0,092	0,548	0,079
13	0,075	0,167	0,222	0,207
14	0,119	0,286	0,797	0,300

Volumfraksjon v_e

	Voxel			Helstruktur
Pasient	10-persentil	Median	90-persentil	
1	0,094	0,202	0,313	0,177
2	0,205	0,263	0,425	0,291
3	0,149	0,217	0,342	0,219
4	0,272	0,516	0,985	0,499
5	0,161	0,234	1,000	0,191
6	0,083	0,161	1,000	0,128
7	0,085	0,255	0,438	0,261
8	0,159	0,264	0,460	0,273
9	0,185	0,305	0,489	0,289
10	0,084	0,267	0,628	0,272
11	0,258	0,330	0,544	0,354
12	0,194	0,335	0,547	0,311
13	0,182	0,283	0,461	0,255
14	0,129	0,264	0,429	0,259
15	0,090	0,155	0,655	0,161
16	0,131	0,156	0,190	0,152
17	0,115	0,360	0,521	0,290
18	0,232	0,315	0,568	0,322
19	0,198	0,251	0,350	0,257
20	0,238	0,399	1,000	0,374
21	0,086	0,308	1,000	0,270
22	0,185	0,233	0,362	0,253
Kontroll				
1	0,095	0,207	0,379	0,181
2	0,067	0,359	1,000	0,307
3	0,144	0,386	1,000	0,251
4	0,143	0,300	0,638	0,283
5	0,108	0,376	0,834	0,403
6	0,088	0,295	0,664	0,288
7	0,075	0,185	0,674	0,139
8	0,131	0,335	0,419	0,324
9	0,004	0,406	0,993	0,341
10	0,123	0,463	1,000	0,394
11	0,040	0,163	0,258	0,136
12	0,091	0,337	1,000	0,281

13	0,099	0,272	0,527	0,286
14	0,111	0,249	0,683	0,200

Ratekonstant k_{ep} (min^{-1})

	Voxel			Helstruktur
Pasient	10-persentil	Median	90-persentil	
1	0,500	0,989	3,182	1,306
2	0,338	0,526	0,703	0,483
3	0,566	1,567	2,898	1,362
4	0,152	0,303	0,829	0,280
5	0,057	0,608	1,493	0,797
6	0,036	1,436	4,656	1,429
7	0,365	0,943	10,358	0,723
8	0,453	1,110	2,012	1,046
9	0,370	0,934	1,844	0,885
10	0,359	0,834	2,691	0,704
11	0,396	0,833	1,594	0,732
12	0,158	0,343	0,799	0,354
13	0,429	0,756	1,765	0,974
14	0,300	0,493	1,013	0,466
15	0,182	1,336	3,425	1,208
16	0,753	1,329	1,714	1,289
17	0,186	0,362	0,851	0,435
18	0,220	0,509	1,043	0,505
19	0,355	0,566	0,782	0,531
20	0,066	0,290	0,652	0,275
21	0,079	0,216	1,166	0,257
22	0,550	1,026	1,412	0,856
Kontroll				
1	0,584	1,260	5,087	1,484
2	0,121	0,437	4,389	0,523
3	0,064	0,529	2,654	0,880
4	0,188	0,492	1,311	0,603
5	0,205	0,514	1,295	0,537
6	0,319	0,968	2,844	0,950
7	0,410	2,265	12,566	3,809
8	0,487	0,653	0,980	0,634
9	0,134	0,377	1,454	0,369
10	0,354	0,696	5,429	0,707
11	0,380	0,927	6,762	0,967
12	0,057	0,261	6,116	0,281
13	0,175	0,680	1,464	0,725

14	0,314	1,200	3,492	1,495
-----------	-------	-------	-------	-------

Transittid T₀ (min)

	Voxel			Helstruktur
Pasient	10-persentil	Median	90-persentil	
1	-0,160	-0,008	0,128	0,011
2	-0,187	-0,088	-0,028	-0,129
3	-0,232	-0,071	0,042	-0,084
4	-0,759	-0,260	0,051	-0,291
5	-0,334	-0,202	0,018	-0,151
6	-0,636	0,043	0,399	0,013
7	-0,495	-0,156	0,239	-0,212
8	-0,249	-0,056	0,049	-0,064
9	-0,306	-0,141	-0,050	-0,158
10	-0,847	-0,335	0,207	-0,444
11	-0,292	-0,062	0,273	-0,092
12	-0,434	-0,146	0,118	-0,182
13	-0,600	-0,328	-0,099	-0,292
14	-0,778	-0,314	0,081	-0,314
15	-0,447	-0,049	0,091	-0,115
16	-0,109	-0,041	0,023	-0,035
17	-0,147	0,001	0,243	0,020
18	-0,425	-0,253	-0,003	-0,283
19	-0,333	-0,194	-0,047	-0,202
20	-0,706	-0,564	-0,040	-0,564
21	-0,773	-0,423	0,158	-0,519
22	-0,495	-0,154	-0,075	-0,230
Kontroll				
1	-0,211	-0,008	0,513	0,070
2	-0,924	-0,323	-0,056	-0,363
3	-0,563	-0,143	0,105	-0,164
4	-0,482	-0,124	0,295	-0,196
5	-0,915	-0,049	0,591	-0,090
6	-0,826	-0,227	0,070	-0,255
7	-0,774	0,125	1,188	0,158
8	-0,315	-0,162	0,471	-0,116
9	-0,691	-0,297	0,316	-0,184
10	-0,810	-0,049	0,987	-0,113
11	-0,603	0,028	0,637	0,022
12	-0,494	-0,116	0,712	-0,021
13	-0,451	-0,002	0,443	0,029
14	-0,774	-0,047	0,162	-0,282